

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 667**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2010 PCT/US2010/038988**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2010 WO10148197**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2010 E 10726760 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2442809**

54 Título: **Inhibidores de la replicación de virus de influenza**

30 Prioridad:

18.12.2009 US 287781 P
17.06.2009 US 187713 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.03.2017

73 Titular/es:

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(100.0%)
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210, US

72 Inventor/es:

CHARIFSON, PAUL;
CLARK, MICHAEL, P.;
BANDARAGE, UPUL, K.;
BETHIEL, RANDY, S.;
COURT, JOHN, J.;
DENG, HONGBO;
DRUTU, IOANA;
DUFFY, JOHN, P.;
FARMER, LUC;
GAO, HUAI;
GU, WENXIN;
JACOBS, DYLAN, H.;
KENNEDY, JOSEPH, M.;
LEDEBOER, MARK, W.;
LEDFORD, BRIAN;
MALTAIS, FRANCOIS;
PEROLA, EMANUELE;
WANG, TIANSHENG;
WANNAMAKER, M., WOODS;
BYRN, RANDAL;
ZHOU, YI;
LIN, CHAO;
JIANG, MIN;
GERMANN, URSULA, A.;
JONES, STEVEN;
SALITURO, FRANCESCO G. y
KWONG, ANN DAK-YEE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

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).

ES 2 604 667 T3

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la replicación de virus de influenza

5 Antecedentes de la invención

La gripe se extiende en el mundo en forma de epidemias estacionales, siendo el resultado la muerte de centenares de miles de personas por año - millones en los años pandémicos. Por ejemplo, en el siglo XX han ocurrido tres epidemias de gripe y han matado decenas de millones de personas, y cada una de estas pandemias ha sido causada por la aparición de una nueva cepa del virus en los seres humanos. A menudo, estas nuevas cepas son resultado de la introducción de un virus de influenza existente en seres humanos, desde otras especies animales.

La influenza se transmite principalmente de persona a persona por intermedio de gotas cargadas de virus y que son generadas cuando personas infectadas tosen o estornudan; estas gotas grandes pueden seguidamente asentarse sobre las superficies mucosales de los tractos respiratorios superiores de los individuos propensos que se hallan en la cercanías (por ejemplo, en aproximadamente 6 pies (1,80 m)) de personas infectadas. La transmisión también puede tener lugar por contacto directo o indirecto con secreciones respiratorias, tales como tocar superficies contaminadas con el virus de la influenza y tocando seguidamente los ojos, nariz o boca. Los adultos pueden ser capaces de extender la gripe a otros desde el primer día antes de presentar los síntomas a aproximadamente 5 días de haber empezado los síntomas. Los niños pequeños y las personas con inmunosistemas debilitados podrían ser infecciosos durante 10 o más días después del inicio de los síntomas.

Los virus de la influenza son virus ARN de la familia *Orthomyxoviridae*, que comprenden cinco géneros: virus de la gripe A, virus de la gripe B, virus de la gripe C, Isavirus y virus Thogoto.

El género de virus de gripe A tiene una única especie, el virus de la especie A. Las aves acuáticas salvajes son los huéspedes naturales de una gran diversidad de gripes A. Ocasionalmente, los virus se transmiten a otras especies y pueden entonces ocasionar devastadoras epidemias en las aves de corral domésticas o dar origen a epidemias de gripe humanas. Los virus de tipo A son los agentes patógenos humanos más virulentos entre los tres tipos de gripe, y causan la enfermedad más grave. El virus de la gripe A puede subdividirse en diferentes serotipos en base a la respuesta de los anticuerpos a estos virus. Los serotipos que se han confirmado en los seres humanos, ordenados según la cantidad conocida de muertes humanas por las pandemias, son: H1N1 (que causó la gripe española en 1918), H2N2 (que causó la gripe asiática en 1957), H3N2 (que causó la gripe de Hong Kong en 1968), H5N1 (una amenaza pandémica en la temporada de gripe de 2007-08), H7N7 (que tiene un inusual potencial zoonótico), H1N2 (endémico en seres humanos y cerdos), H9N2, H7N2, H7N3 y H10N7.

El género de virus de la gripe B tiene una única especie, el virus de la gripe B. La gripe B infecta casi exclusivamente los seres humanos y es menos común que la gripe A. El único otro animal del que se sabe que es sensible a la infección por gripe B es la foca. Este tipo de gripe muta con una velocidad que es de 2 a 3 veces más lenta que la del tipo A y, por lo tanto, presenta una menor diversidad genética, habiendo un único serotipo de gripe B. <http://en.wikipedia.org/wiki/Influenza> - cite note-hay-29#cite note-hay-29 Como resultado de esta falta de diversidad antigénica, normalmente se adquiere a edad temprana un determinado grado de inmunidad frente a la gripe B. Sin embargo, la gripe B muta en un grado suficiente para que no sea posible una inmunidad duradera. Esta menor velocidad de cambio antigénico, combinada con su limitado rango de huéspedes (lo que inhibe el desplazamiento antigénico de especies cruzadas), asegura que no se presenten pandemias de gripe B.

El género del virus de la gripe C tiene una única especie, el virus de la gripe C, que infecta a seres humanos y cerdos y puede causar graves enfermedades y epidemias locales. Sin embargo, la gripe C es menos común que los otros tipos y normalmente parece causar una enfermedad moderada en los niños.

Los virus de gripe A, B y C son de estructuras muy similares. La partícula de virus tiene un diámetro de 80-120 nanómetros y tiene normalmente forma aproximadamente esférica, si bien pueden presentarse formas filamentosas. Lo que es inusual para un virus, es que su genoma no es una única pieza de ácido nucleico; en su lugar, contiene siete u ocho piezas de ARN segmentado de sentido negativo. El genoma de la gripe A codifica 11 proteínas: hemaglutinina (HA), neuraminidasa (NA), nucleoproteína (NP), M1, M2, NS1, NS2 (NEP), PA, PB1, PB1-F2 y PB2.

HA y NA son grandes glicoproteínas en el lado exterior de las partículas víricas. HA es una lectina que media la unión del virus a células diana y la entrada del genoma vírico en la célula diana, mientras que NA interviene en la liberación de virus de progenie a partir de células infectadas, escindiendo azúcares que se unen a las partículas víricas maduras. <http://en.wikipedia.org/wiki/Influenza>-cite note-41#cite note-41 Por lo tanto, estas proteínas han sido dianas para fármacos antivíricos. Además, son antígenos a los cuales es posible añadir anticuerpos. Los virus de gripe A se clasifican en subtipos en base a las respuestas de los anticuerpos frente a HA y NA, lo que forma la base de las distinciones de H y N (véase anteriormente) en, por ejemplo, H5N1.

La gripe causa costes directos debido a la productividad perdida y el tratamiento médico asociado, así como también

costes indirectos de medidas preventivas. En Estados Unidos, la gripe es responsable de un coste total de más de 10 billones de dólares por año, aunque se ha estimado que una pandemia futura causaría centenares de miles de millones de dólares en costes directos e indirectos. Los costes preventivos también son elevados. En todo el mundo los gobiernos han gastado miles de millones de dólares para preparar y planificar una pandemia de gripe aviar H5N1 potencial, con costes asociados a la adquisición de fármacos y vacunas, así como también el desarrollo de entrenamientos frente a desastres y estrategias para mejores controles fronterizos.

Las opciones actuales para el tratamiento de la gripe incluyen la vacunación, y la quimioterapia o quimioprofilaxis con medicaciones antivíricas. La vacunación contra la gripe mediante una vacuna de influenza se recomienda frecuentemente para los grupos de alto riesgo, tales como los niños y las personas de edad avanzada, o para personas que tienen asma, diabetes o enfermedad cardíaca. Sin embargo, es posible vacunarse y aún sí contraer la gripe. La vacuna se reformula cada temporada frente a nuevas cepas específicas de gripe, pero no puede incluir la totalidad de las cepas que de manera activa infectan a las personas durante la temporada. Los fabricantes necesitan aproximadamente seis meses para formular y producir los millones de dosis requeridas con las epidemias estacionales; ocasionalmente, una cepa nueva o pasada por alto se hace prominente durante ese intervalo de tiempo e infecta personas a pesar de que se hay vacunado (como por la gripe fujiana H3N2 en la temporada de gripe 2003-2004). También es posible infectarse justo antes de la vacuna y enfermarse con la misma cepa que se supone la vacuna ha de prevenir, ya que la vacuna requiere aproximadamente dos semanas para hacerse eficaz.

Por otra parte, la eficacia de estas vacunas contra la gripe es variable. Debido a la elevada velocidad de mutación del virus, una vacuna de gripe particular por lo general confiere una protección durante no más de unos pocos años. Una vacuna formulada para un año en particular puede ser ineficaz al año siguiente, ya que el virus de gripe cambia rápidamente a lo largo del tiempo, y se vuelven dominantes diferentes cepas.

Además, debido a la ausencia de enzimas de comprobación del ARN, la ARN polimerasa dependiente de ARN del ARNv de influenza hace un único error de inserción de nucleótido aproximadamente cada 10.000 nucleótidos, que es la longitud aproximada del ARNv de la influenza. Por lo tanto, casi cada virus de influenza recién fabricado es una variación mutante-antigénica. La separación del genoma en ocho segmentos separados de ARNv permite la mezcla o reclasificación de ARNv si más de una línea viral ha infectado una única célula. El rápido cambio resultante en la genética vírica produce desplazamientos antigénicos y permite que el virus infecte nuevas especies huésped y supere rápidamente la inmunidad protectora.

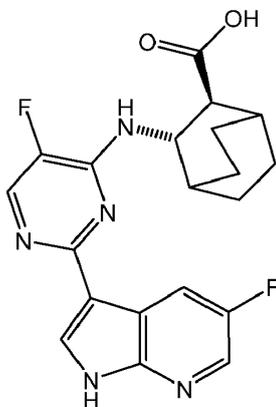
También es posible utilizar fármacos antivíricos para tratar la gripe, siendo los inhibidores de neuraminidasa particularmente eficaces, pero los virus pueden desarrollar una resistencia contra los fármacos antivíricos estándar.

Por lo tanto, aún existe la necesidad de fármacos para tratar las infecciones por influenza, tales como fármacos con una ventana de tratamiento ampliada, y/o sensibilidad reducida a la carga vírica.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere generalmente a compuestos y composiciones para su uso en métodos para tratar la influenza, métodos de inhibición de la replicación de los virus de influenza y métodos para reducir la cantidad de virus de influenza.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

i) También se proporciona en el presente documento un compuesto descrito en el presente documento para su uso en la inhibición de la replicación de virus de influenza en una muestra biológica o paciente, para su uso en la reducción de la cantidad de virus de influenza en una muestra biológica o paciente, o para su uso en el tratamiento de la influenza en un paciente.

5

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra los porcentajes de supervivencia de ratones Balb/c (4-5 semanas de edad) en el tiempo para un estudio de profilaxis en el que se administró una dosis inicial del Compuesto 514 (100 mg/kg) o vehículo únicamente (Metilcelulosa al 0,5 %/Tween 80 al 0,5 %) 2 horas antes de la infección por sonda nasogástrica (10 ml/kg) y se continuó dos veces al día durante 5 días.

10

La figura 2 es un gráfico que muestra los porcentajes de supervivencia de ratones Balb/c (4-5 semanas de edad) en el tiempo para un estudio de tratamiento terapéutico en el que el Compuesto 588 (200 mg/kg) o vehículo únicamente se administran por sonda nasogástrica 24 horas posteriores a la infección y se continuó dos veces al día durante 10 días.

15

Las figuras 3-8 son tablas que muestran algunos compuestos específicos descritos en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

20

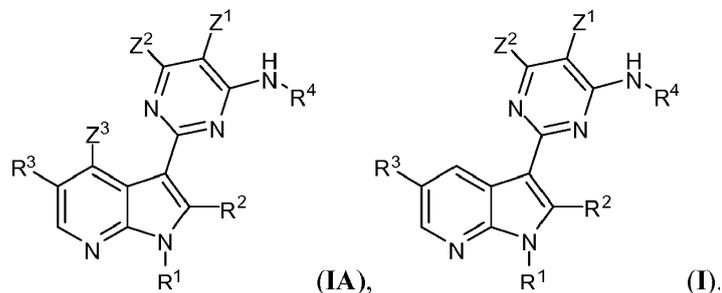
Usos de los compuestos desvelados

Un aspecto de la presente divulgación se refiere generalmente al uso de los compuestos descritos en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, o composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden tal compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la replicación de los virus de influenza en una muestra biológica o en un paciente, para reducir la cantidad de virus de influenza (reducción de la carga vírica) en una muestra biológica o en un paciente, y para tratar la influenza en un paciente.

25

En una realización, la presente divulgación se refiere generalmente al uso de compuestos representados por la Fórmula Estructural (I) o la Fórmula Estructural (IA), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para cualquiera de los usos que se han especificado anteriormente:

30



Un primer conjunto de variables de Fórmulas Estructurales (I) y (IA) es independientemente como se indica a continuación:

35

Z¹ es -R*, -F, -Cl, -CN, -OR*, -CO₂R*, -NO₂, o -CON(R*)₂. Específicamente, Z¹ es -H, alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -F, -Cl, -CN, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₆), o -CON(alquilo C₁-C₆)₂, en las que cada uno de dichos grupos alquilo (por ejemplo, representados por alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -CO₂(alquilo C₁-C₆), -CONH(alquilo C₁-C₆) y -CON(alquilo C₁-C₆)₂) está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Específicamente, Z¹ es -H, -F, -Cl, haloalquilo C₁-C₄ (por ejemplo, -CF₃), alquilo C₁-C₄, -CH₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -O(alquilo C₁-C₄) o -CN. Específicamente, Z¹ es -H, -F, -Cl, -CF₃, alquilo C₁-C₄ o -CN. Específicamente, Z¹ es -H, -F, -Cl, -CF₃, -CH₃ o -CN. Específicamente, Z¹ es -H o -F.

40

45

Z² es -R*, -OR*, -CO₂R*, -NR*₂, o -CON(R*)₂. Específicamente, Z² es -H, alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), o -N(alquilo C₁-C₆)₂, en las que cada uno de dichos grupos alquilo (por ejemplo, representados por alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -NH(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)₂) está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Específicamente, Z² es -H, alquilo C₁-C₆, o -O(alquilo C₁-C₆), en las que cada uno de los grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido. Específicamente, Z² es -H, o un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

50

55

Z³ en la Fórmula Estructural (IA) es -H, -OH, halógeno, -NH₂; -NH(alquilo C₁-C₄); -N(alquilo C₁-C₄)₂, -O(alquilo C₁-C₄), o alquilo C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y -O(alquilo C₁-C₄). Específicamente, Z³ es -H, -O(alquilo C₁-C₄), o alquilo C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, y -O(alquilo C₁-C₄). Específicamente, Z³ es -H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, y -O(alquilo C₁-C₄). Específicamente, Z³ es -H.

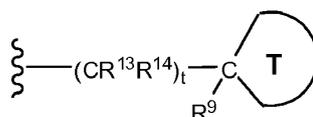
R¹ es -H o alquilo C₁₋₆. Específicamente, R¹ es -H.

R² es -H; -F; -NH₂; -NH(alquilo C₁-C₄); -N(alquilo C₁-C₄)₂; -C=N-OH; ciclopropilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -OCH₃, y -CH₃; o alquilo C₁-C₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y -O(alquilo C₁-C₄). Específicamente, R² es -H, -CH₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquilo C₁-C₄)₂. Específicamente, R² es -H, -F, -CH₃, -CH₂OH, o -NH₂. Específicamente, R² es -H o -CH₃.

R³ es -H, -Cl, -F, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -Br, -CN, o alifático C₁-C₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Específicamente, R³ es -H, -Cl, -F, -CF₃, -OCH₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -Br, -O(alquilo C₁-C₄), -CN, -haloalquilo C₁-C₄, -OH, o -alifático C₁-C₄. Específicamente, R³ es -H, -Cl, -F, -CF₃, -OCH₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -Br, -O(alquilo C₁-C₄), -CHCH(CH₃), -CHCH₂, -CN, -CH₂CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -OH, o -alquilo C₁-C₄. Específicamente, R³ es -H, -Cl, -F, -Br, -CN, -CF₃, -O(alquilo C₁-C₄), -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquilo C₁-C₄)₂. Específicamente, R³ es -H, -F, -Cl, -CF₃, -NH₂, -NH(CH₃) o -N(CH₃)₂. Específicamente, R³ es -H, -Cl o -F. Específicamente, R³ es -Cl. Específicamente, R³ es -H, -Cl, -F, -Br, -CN, -CF₃, -CH₃, -C₂H₅, -O(alquilo C₁-C₄), -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquilo C₁-C₄)₂. Específicamente, R³ es -H, -F, -Cl, -CF₃, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NH(CH₃) o -N(CH₃)₂. Específicamente, R³ es -F o -Cl.

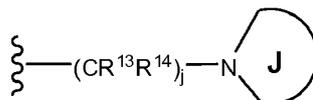
R⁴ es: i) un carbociclo C₃-C₁₀ no aromático opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A; ii) un grupo alifático C₁-C₆ (por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en J^C; un carbociclo C₃-C₈ no aromático, o un grupo anillo carbocíclico de 6-10 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^A; y un grupo heteroarilo de 5-10 miembros, o un heterociclo no aromático de 4-10 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^B; o iii) un heterociclo no aromático de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B. Específicamente, R⁴ es i) un anillo carbocíclico C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido; ii) un grupo alifático C₁-C₆ (por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆) que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en J^C, un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido, y un heterociclo no aromático de 4-10 miembros opcionalmente sustituido; o iii) un heterociclo no aromático de 4-10 miembros opcionalmente sustituido. Específicamente, el grupo alifático C₁-C₆ representado por R⁴ está sustituido con -OR⁵, -SR⁵, -NR'R⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -OC(O)R⁵, -C(O)NR'R⁵, -C(O)NRC(O)OR⁵, -NRC(O)NRC(O)OR⁵, -NRC(O)R⁵, -NRC(O)NR'R⁵, -NRCO₂R⁵, -OC(O)NR'R⁵, -SOR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR'R⁵, N(R)SO₂R⁵, -NRSO₂NR'R⁵, un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido, y un heterociclo no aromático de 4-10 miembros opcionalmente sustituido. Más específicamente, R⁴ es:

i)



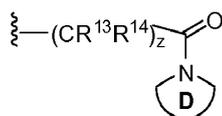
en la que el anillo T (incluyendo los anillos A, B y C descritos a continuación) es un carbociclo C₃-C₁₀ no aromático opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A, o un heterociclo no aromático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B, o el anillo T y R⁹ forman opcionalmente un carbociclo de C₅-C₁₀ miembros no aromático opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A o heterociclo no aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B;

ii)

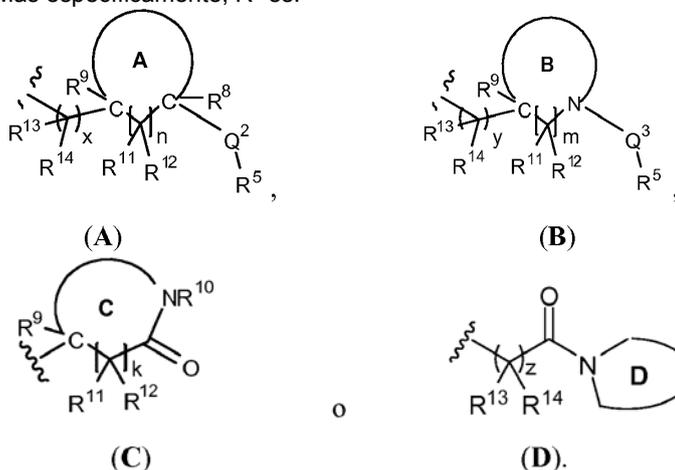


en la que el anillo J es un heterociclo no aromático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B; o

iii)



en la que el anillo D es un heterociclo no aromático de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{D1} . Más específicamente, R^4 es:



5 R^5 es: i) -H; ii) un grupo alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1} ; iii) un carbociclo C_3-C_{10} no aromático, o un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^{C1} ; o iv) un heterociclo no aromático de 4-10 miembros, o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^{D1} .
 10 Específicamente, R^5 es: i) -H; ii) un grupo alifático C_1-C_6 (por ejemplo, un grupo alquilo C_1-C_6 o alqueno C_2-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1} ; iii) un carbociclo C_3-C_8 no aromático, o un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^{C1} ; o iv) un heterociclo no aromático de 4-8 miembros, o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^{D1} . Opcionalmente, R^5 , junto con cada uno de Q^1 , Q^2 y Q^3 , opcional e independientemente forma un anillo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} . Se entiende que el anillo no aromático formado con R^5 y Q^1 puede emplear una porción de Q^1 . En algunas realizaciones, R^5 , junto con Q^2 y R^8 , opcional e independientemente forma un anillo no aromático de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} .

20 Específicamente, R^5 es independientemente i) -H; ii) un grupo alquilo C_1-C_6 o alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1} ; iii) un carbociclo no aromático C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1} ; iv) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1} ; v) un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{D1} ; o vi) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{D1} . Específicamente, R^5 es independientemente i) -H; ii) un grupo alquilo C_1-C_6 o alqueno C_2-C_6 opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^{C1} ; o iii) un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{D1} . Específicamente, R^5 es independientemente i) -H; o ii) un grupo alquilo C_1-C_6 o alqueno C_2-C_6 opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^{C1} .

30 Cada uno de R^6 y R^7 es independientemente -H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , aminoalcoxi C_1-C_6 , cianoalcoxi C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 , u opcionalmente R^6 y R^7 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropano opcionalmente sustituido con uno o más casos de metilo. Como alternativa, cada uno de R^6 y R^7 es independientemente -H o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6)₂, $-C(O)OH$, $-(CO)O$ (alquilo C_1-C_6), $-OC(O)$ (alquilo C_1-C_6), alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , aminoalcoxi C_1-C_6 , cianoalcoxi C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 , u opcionalmente R^6 y R^7 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropano opcionalmente sustituido con uno o más casos de metilo. Específicamente, cada uno de R^6 y R^7 es independientemente -H o $-CH_3$, o, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.

45 Cada R^8 es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , aminoalcoxi C_1-C_6 , cianoalcoxi C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 ; o R^8 , junto con Q^2 y R^5 , opcional e independientemente forma un anillo no aromático de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos

de J^{E1}.

Cada R⁹ es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, alcohalquilo C₂-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, carboxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcohalcoxi C₂-C₆; o R⁸, junto con Q² y R⁵, opcional e independientemente forma un anillo no aromático de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}. Específicamente, cada R⁹ es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, alcohalquilo C₂-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcohalcoxi C₂-C₆; o R⁸, junto con Q² y R⁵, opcional e independientemente forma un anillo no aromático de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}.

Opcionalmente, R⁹ y el anillo T forman un carbociclo de C₅-C₁₀ miembros no aromático opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A o heterociclo no aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B.

Específicamente, cada R⁸ es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcohalquilo C₂-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquilo C₁-C₄)₂; y cada R⁹ es independientemente -H o alquilo C₁-C₄, más específicamente, -H, -CH₃ o -CH₂CH₃.

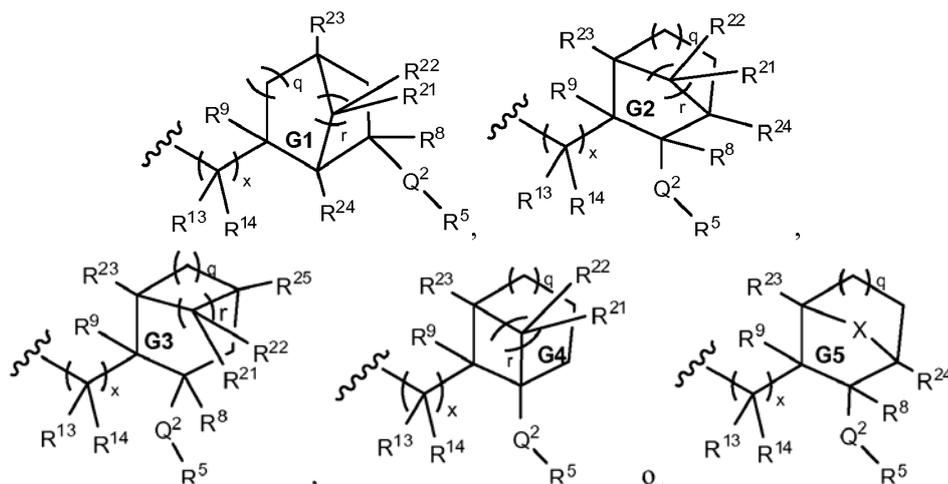
R¹⁰ es independientemente -H; o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, alcohalcoxi C₂-C₆, carbociclo C₃-C₈ no aromático, fenilo, un heterociclo no aromático de 4-8 miembros, y un grupo heterociclo de 5-6 miembros; en el que cada uno de dichos grupos carbociclo, fenilo, heterociclo y heteroarilo para los sustituyentes del grupo alquilo C₁-C₆ representado por R¹⁰ está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, alcohalquilo C₂-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcohalcoxi C₂-C₆. Específicamente, R¹⁰ es independientemente -H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcohalquilo C₂-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆ o cianoalquilo C₁-C₆. Específicamente, R¹⁰ es -H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Específicamente, R¹⁰ es -H o alquilo C₁-C₆.

Cada uno de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ es independientemente -H, halógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcohalcoxi C₂-C₆; u opcionalmente, R¹³ y R¹⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropano, opcionalmente sustituido con uno o más casos de metilo. Específicamente, cada uno de R¹¹ y R¹² es independientemente -H o alquilo C₁-C₄; y cada uno de R¹³ y R¹⁴ es independientemente -H o alquilo C₁-C₄, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano. Específicamente, cada uno de R¹¹ y R¹² es independientemente -H o -CH₃; y cada uno de R¹³ y R¹⁴ es independientemente -H, -CH₃ o -CH₂CH₃, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.

Opcionalmente, R¹¹ y el anillo A forman un anillo puenteado opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A.

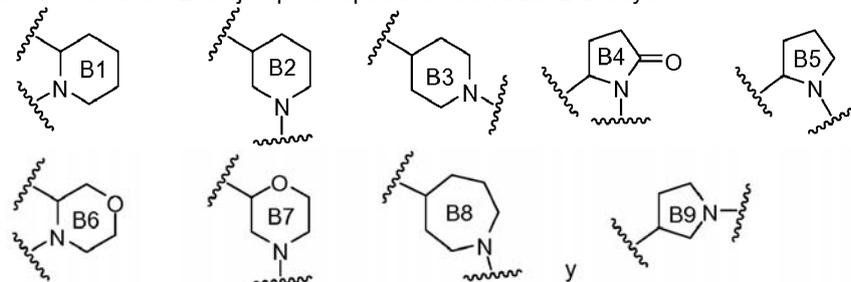
El anillo A es un carbociclo C₃-C₁₀ no aromático opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A, o un heterociclo no aromático de 3-10 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^B. Específicamente, el anillo A es un anillo carbocíclico o heterocíclico C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido. Específicamente, el Anillo A es un carbociclo no aromático C₃-C₈ opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A. Específicamente, el Anillo A es un anillo carbocíclico no aromático, de 4-7 o 5-7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A. Un ejemplo específico del Anillo A es un anillo de ciclohexilo o ciclopentilo opcionalmente sustituido.

Opcionalmente, el anillo A y R⁸ forman un carbociclo o heterociclo puenteado no aromático de 5-10 miembros, o el anillo A y R⁹ forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo puenteado no aromático de 5-10 miembros, el anillo A y R¹¹ forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo puenteado no aromático de 5-10 miembros, en el que cada carbociclo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A, y en el que cada heterociclo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^B. En algunas realizaciones, cada uno de los anillos puenteados tiene independientemente 6-10 miembros. Los anillos puenteados ejemplares incluyen:



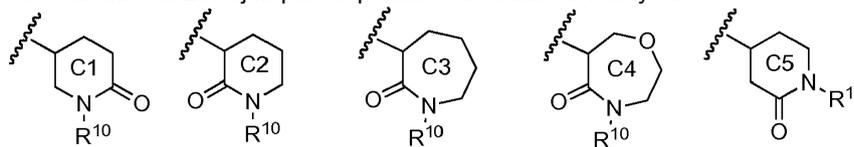
5 en los que cada uno de los anillos G1-G4 es independientemente un carbociclo puenteado no aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A , y el anillo G5 es un heterociclo puenteado no aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^B ; cada uno de R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} y R^{25} es independientemente -H, halógeno, -OH, alcoxi C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que
 10 consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcoxialcoxi C₂-C₆; X es -O-, -S-, o -NR⁹-; R⁹ es -H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcoxialcoxi C₂-C₆; q es 0, 1 o 2; x es 0, 1 o 2; r es 1 o 2. Un ejemplo adicional de los sistemas puenteados incluye un anillo adamantilo.

15 El Anillo B es un anillo heterocíclico no aromático de 4-10 miembros que está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^B . Específicamente, el anillo B tiene 4-8 miembros. Específicamente, el anillo B tiene 4-7 o 5-7 miembros. Los ejemplos específicos del Anillo B incluyen:



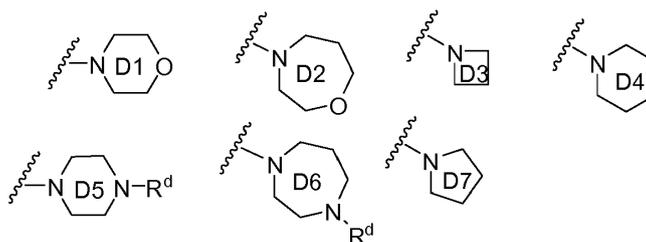
20 en los que cada uno de los anillos B1-B9 está opcionalmente sustituido.

25 El Anillo C es un anillo heterocíclico no aromático de 4-10 miembros que está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^B . Específicamente, el anillo C tiene 4-8 miembros. Específicamente, el anillo C tiene 4-7 o 5-7 miembros. Los ejemplos específicos del Anillo C incluyen:



30 en los que cada uno de los anillos C1-C5 está opcional e independientemente sustituido.

El Anillo D es un anillo heterocíclico no aromático de 4-10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de sustituyentes de J^{D1} . Específicamente, el anillo D tiene 4-8 miembros. Específicamente, el anillo D tiene 4-7 o 5-7 miembros. Los ejemplos específicos del anillo D incluyen:



en los que cada uno de los anillos D1-D7 está opcionalmente sustituido.

5 Específicamente, cada uno de los Anillos A -D es un anillo de 4-8 o 4-7 miembros independiente y opcionalmente sustituido.

Cada Q^1 es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR¹-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR¹-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR¹-, -NRCO₂-, -OC(O)NR¹-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR¹-, -NRSO₂-, o -NRSO₂NR¹-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, -CO₂SO₂-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-.
 10 Específicamente, cada Q^1 es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR¹-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR¹-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR¹-, -NRCO₂-, -OC(O)NR¹-, -S(O)-, -SO₂-, -NRSO₂-, -SO₂NR¹-, -NRSO₂NR¹-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Específicamente, cada Q^1 es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR¹-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH₃)C(O)O-, -NHC(O)NHC(O)O-, -N(CH₃)C(O)NHC(O)O-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR¹-, -N(CH₃)C(O)NR¹-, -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OC(O)NR¹-, -S(O)-, -SO₂-, -NHSO₂-, -N(CH₃)SO₂-, -SO₂NR¹-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-.
 15

Cada Q^2 es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -NRSO₂NR-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, -CO₂SO₂-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-.
 20 Específicamente, cada Q^2 es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -NRSO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂NR-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Específicamente, cada Q^2 es independientemente -O-, -NR-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -NRSO₂-, -SO₂NR-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-.
 25 Específicamente, cada Q^2 es independientemente -CO₂-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -NRSO₂-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Específicamente, cada Q^2 es independientemente -NR-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -SO₂NR-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OCONR-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Específicamente, cada Q^2 es independientemente -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OCONR-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Específicamente, cada Q^2 es independientemente -O-, -NR-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NR-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR-, -N(CH₃)C(O)NR-, -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OC(O)NR-, -NHSO₂-, -N(CH₃)SO₂-, -SO₂NR-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Específicamente, cada Q^2 es independientemente -CO₂-, -C(O)NR-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR-, -N(CH₃)C(O)NR-, -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OC(O)NR-, -NHSO₂-, -N(CH₃)SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂N(CH₃)-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Específicamente, cada Q^2 es independientemente -NR-, -C(O)NR-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR-, -N(CH₃)C(O)NR-, -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OCONR-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Específicamente, cada Q^2 es independientemente -C(O)NR-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR-, -N(CH₃)C(O)NR-, -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OCONR-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-.
 30
 35

Cada Q^3 es independientemente un enlace, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO₂-, -C(O)NR-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -C(O)NRC(O)O- o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Específicamente, cada Q^3 es independientemente un enlace, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -C(O)NR-, -SO₂-, -SO₂NR-, -C(O)NRC(O)O-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Específicamente, cada Q^3 es independientemente -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NR-, -SO₂-, -SO₂NR-, -C(O)NRC(O)O-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Específicamente, cada Q^3 es independientemente -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH₃)-, -SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂N(CH₃)-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH₃)C(O)O-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Específicamente, cada Q^3 es independientemente -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NR-, -C(O)NHC(O)O-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Específicamente, cada Q^3 es independientemente -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NR-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-.
 40

45 Opcionalmente, Q^2 y Q^3 , junto con R⁵, cada uno e independientemente, pueden formar un anillo no aromático de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}. Se entiende que el anillo no aromático formado con R⁵ y Q^2 puede emplear una porción de Q^2 . También se entiende que el anillo no aromático formado con R⁵ y Q^3 puede emplear una porción de Q^3 .

50 Cada Y^1 es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -NRSO₂NR-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, o -CO₂SO₂-. Específicamente, cada Y^1 es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -NRSO₂NR-, -NRC(O)NRC(O)O-, o -C(O)NRC(O)O-. Específicamente, cada Y^1 es independientemente un enlace, -O-, -NR-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -NRSO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂NR-, -NRC(O)NRC(O)O-, o -C(O)NRC(O)O-. Específicamente, cada Y^1 es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR-, -N(CH₃)C(O)NR-, -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -NHSO₂-, -N(CH₃)SO₂-, -
 55

SO₂NH-, SO₂N(CH₃)-, -NHSO₂NH-, -N(CH₃)SO₂NH-, -N(CH₃)SO₂N(CH₃)-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH₃)C(O)O-, -NHC(O)NHC(O)O-, o -N(CH₃)C(O)NHC(O)O-. Específicamente, cada Y¹ es independientemente un enlace, -O-, -NR'-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH₃)C(O)NR'-, -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OC(O)NR'-, -C(O)NHC(O)O-, o -NHC(O)NHC(O)O-.

5 Cada uno de J^A y J^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -NCO, y Q¹-R⁵; u opcionalmente dos J^A y dos J^B, respectivamente, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 4-8 miembros (por ejemplo, un anillo espiro o un anillo condensado) que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}. Específicamente, cada uno de J^A y J^B se selecciona
10 independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -NCO, y Q¹-R⁵; u opcionalmente dos J^A y dos J^B, respectivamente, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}. El anillo de 5-7 miembros formado con J^A o J^B puede ser aromático o no aromático. El anillo de 5-7 miembros formado con J^A o J^B puede estar
15 ser opcionalmente condensado al anillo al que está unidos. En algunas realizaciones, el anillo de 5-7 miembros puede ser opcionalmente un anillo espiro formado por dos J^A geminales y dos J^B geminales, respectivamente.

J^C se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -OR⁵, -SR⁵, -NR'R⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -OC(O)R⁵, -C(O)NR'R⁵, -C(O)NRC(O)OR⁵, -NRC(O)NRC(O)OR⁵, -NRC(O)R⁵, -NRC(O)NR'R⁵, -NRCO₂R⁵, -OC(O)NR'R⁵, -S(O)R⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR'R⁵, -NRSO₂R⁵, -NRSO₂NR'R⁵ y -P(O)(OR^a)₂-. Específicamente, J^C se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -OR⁵, -SR⁵, -NR'R⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -OC(O)R⁵, -C(O)NR'R⁵, -C(O)NRC(O)OR⁵, -C(O)NRC(O)OR⁵, -NRC(O)R⁵, -NRC(O)NR'R⁵, -NRCO₂R⁵, -OC(O)NR'R⁵, -S(O)R⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR'R⁵, -NRSO₂R⁵ y -NRSO₂NR'R⁵. Específicamente, J^C se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -OR⁵, -NR'R⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -OC(O)R⁵, -C(O)NR'R⁵, -C(O)NRC(O)OR⁵, -NRC(O)R⁵, -NRC(O)NR'R⁵, -NRCO₂R⁵ y -OC(O)NR'R⁵. Específicamente, J^C se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -OR⁵, -NR'R⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -OC(O)R⁵, -C(O)NR'R⁵ y -NRC(O)R⁵. Específicamente, J^C se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -OR⁵, -NR'R⁵, -C(O)NR'R⁵ y -NRC(O)R⁵. Específicamente, J^C se selecciona entre el grupo que consiste en -OR⁵, -NR'R⁵, -C(O)NR'R⁵ y -NRC(O)R⁵.

30 Cada uno de J^{C1} y J^{D1} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^b, -C(=NR)R^c, -C(=NR)NR^bR^c, -NRC(=NR)NR^bR^c, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NRC(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, -NRC(O)NR^bR^c, -NRC(O)OR^b, -OCONR^bR^c, -C(O)NRCO₂R^b, -NRC(O)NRC(O)OR^b, -C(O)NR(OR^b), -SO₂NR^cR^b, -NRSO₂R^b, -NRSO₂NR^cR^b, -P(O)(OR^a)₂, -OP(O)(OR^a)₂-, -P(O)₂(OR^a) y -CO₂SO₂R^b, u
35 independientemente un anillo de 4-8 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}. Específicamente, cada uno de J^{C1} y J^{D1} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NRC(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, -NRC(O)NR^bR^c, -NRC(O)OR^b, -OCONR^bR^c, -C(O)NRCO₂R^b, -NRC(O)NRC(O)OR^b, -C(O)NR(OR^b), -SO₂NR^cR^b, -NRSO₂R^b y -NRSO₂NR^cR^b.

40 Opcionalmente, dos J^{C1} y dos J^{D1}, respectivamente, junto con los átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} y condensado al anillo respectivo al que están unidos. Se entiende que las selecciones de los valores de cada J^{C1} y J^{D1} son las que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. Por ejemplo, los
45 valores adecuados de cada J^{C1} y J^{D1} en un átomo de carbono incluyen independientemente halógeno, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NR^bC(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, -NRC(O)NR^bR^c, -NRC(O)OR^b, -OCONR^bR^c, -C(O)NRCO₂R^b, -NRC(O)NRC(O)OR^b, -C(O)NR(OR^b), -SO₂NR^cR^b, -NRSO₂R^b y -NRSO₂NR^cR^b; y los valores adecuados de J^{D1} en un átomo de nitrógeno incluyen R^a, -SO₂R^a, -SO₂N(R)R^b, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)NR^bR^c, -C(O)NRCO₂R^b y -C(O)NR(OR^b). Los ejemplos específicos de cada J^{C1} y J^{D1} en un átomo de carbono incluyen independientemente halógeno, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b y -OCONHR^c, -N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)R^b, -C(O)N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)NHR^c, -N(CH₃)C(O)OR^b, -OCON(CH₃)R^c, -C(O)NHCO₂R^b, -C(O)N(CH₃)CO₂R^b, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH₃)C(O)NHC(O)OR^b, -C(O)NH(OR^b), -C(O)N(CH₃)(OR^b), -NHSO₂R^b, -SO₂NHR^b, -SO₂N(CH₃)R^b, y -N(CH₃)SO₂R^b. Los ejemplos específicos de cada J^{D1} en un átomo de nitrógeno incluyen independientemente R^a, -SO₂R^a, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)NHR^c, -C(O)N(CH₃)R^c, -C(O)NHCO₂R^b, -C(O)N(CH₃)CO₂R^b, -C(O)NH(OR^b) y -C(O)N(CH₃)(OR^b). Los ejemplos más específicos de cada J^{C1} y J^{D1} en un átomo de carbono incluyen independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -OC(O)(alquilo C₁-C₄), -C(O)O(alquilo C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₆ y -CO₂H, en los que cada uno de dichos grupos alquilo (por ejemplo, representados por alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -OC(O)(alquilo C₁-C₄), -C(O)O(alquilo C₁-C₄), y cicloalquilo C₃-C₆) está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Los ejemplos más específicos de cada J^{D1} en un átomo de nitrógeno incluyen independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -C(O)O(alquilo C₁-C₄), y ciclo(alquilo C₃-C₆), en los que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

5 Cada J^{E1} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, amido, alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆) y -C(O)(alquilo C₁-C₆), en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Específicamente, cada J^{E1} se
10 selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), y -CO₂H, en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que
15 consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Se entiende que las selecciones de J^{E1} adecuados son las que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. Por ejemplo, los sustituyentes adecuados en un átomo de carbono incluyen independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆) y -CO₂H, en los que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Por ejemplo, los sustituyentes adecuados en un átomo de nitrógeno incluyen independientemente alquilo C₁-C₆, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₆) y -C(O)O(alquilo C₁-C₆), en los que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

30 Cada uno de R y R' es independientemente -H o alquilo C₁-C₆ opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆. Específicamente, cada uno de R y R' es independientemente -H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆. Específicamente, cada uno de R y R' es independientemente -H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂ y -O(alquilo C₁-C₆). Específicamente, cada uno de R y R' es independientemente -H o alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, -CH₃ o -CH₂CH₃).

Opcionalmente R', junto con R⁵ y el átomo de nitrógeno a los que están unidos, forma un anillo heterocíclico no aromático de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{D1}. Específicamente, el heterociclo no aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el
45 grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -O(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), y -CO₂R², en el que cada uno de dichos grupos alquilo y alqueno está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -C(O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Específicamente, el heterociclo no aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -C(O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄), en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

60 Cada R* es independientemente: i) -H; ii) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, carbociclo C₃-C₈ no aromático, heterociclo no aromático de 5-6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, -O(alquilo C₁-C₆) y -C(O)(alquilo C₁-C₆); en el que cada uno de dichos grupos alquilo (por ejemplo, representados por -O(alquilo C₁-C₆) y -C(O)(alquilo C₁-C₆)) está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), y alcoxi C₁-C₄; y en los que cada uno de dicho carbociclo C₃-C₈ no aromático, heterociclo no aromático de 5-6 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más casos

de J^{E1}; o iii) un carbociclo C₃-C₈ no aromático, o un heterociclo no aromático de 4-8 miembros, cada uno de los cuales está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}. Específicamente, cada R* independientemente es: i) -H; ii) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, aminoalcoxi C₁-C₄, cianoalcoxi C₁-C₄, hidroxialcoxi C₁-C₄, y alcoxialcoxi C₂-C₄; o iii) un anillo carbocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, C₁-C₄ cianoalquilo, alcoxialquilo C₂-C₄, aminoalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, aminoalcoxi C₁-C₄, cianoalcoxi C₁-C₄, hidroxialcoxi C₁-C₄, y alcoxialcoxi C₂-C₄. Específicamente, cada R* es i) -H, ii) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), y alcoxi C₁-C₄; o iii) un anillo carbocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, y alquilo C₁-C₆, en el que cada alquilo opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Cada R^a es independientemente: i) un grupo alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, amido, -O(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alquilo C₁-C₆), carbociclo C₃-C₈ no aromático, un heterociclo no aromático de 4-8 miembros, un grupo heteroarilo de 5-10 miembros, y un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros; en el que cada uno de dichos grupos alquilo para los sustituyentes del grupo alifático C₁-C₆ representado por R^a está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), y alcoxi C₁-C₄; y en el que cada uno de dichos grupos carbociclo, heterociclo, heteroarilo y arilo carbocíclico para los sustituyentes del grupo alifático C₁-C₆ representado por R^a está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^{E1}; ii) un carbociclo C₃-C₈ no aromático, o un heterociclo no aromático de 4-8 miembros, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^{E1}; iii) un heteroarilo de 5-10 miembros, o un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^{E1}.

Como alternativa, cada R^a es independientemente: i) un grupo alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -O(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alquilo C₁-C₆), carbociclo C₃-C₈ no aromático, un arilo carbocíclico de 6-10 miembros, un heterociclo no aromático de 4-8 miembros, y un heteroarilo de 5-10 miembros; en el que cada uno de dichos grupos alquilo para los sustituyentes del grupo alifático C₁-C₆ representado por R^a está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), y alcoxi C₁-C₄; y en el que cada uno de dichos grupos carbociclo, fenilo, heterociclo no aromático y heteroarilo para los sustituyentes del grupo alifático C₁-C₆ representado por R^a está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -O(alquilo C₁-C₆) y -C(O)(alquilo C₁-C₆), estando cada uno de dichos grupos alquilo opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), y alcoxi C₁-C₄; ii) un grupo carbocíclico no aromático C₃-C₈, o un grupo heterocíclico no aromático de 4-8 miembros, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -O(alquilo C₁-C₆), y -C(O)(alquilo C₁-C₆), en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), y alcoxi C₁-C₄; o iii) un grupo heteroarilo de 5-10 miembros o un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -O(alquilo C₁-C₆), y -C(O)(alquilo C₁-C₆), en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), y alcoxi C₁-C₄; -

CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Específicamente, R^a es independientemente: i) un grupo alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno; ciano; hidroxilo; oxo; -NH₂; -NH(alquilo C₁-C₆); -N(alquilo C₁-C₆)₂; -C(O)O(alquilo C₁-C₆); -OC(O)(alquilo C₁-C₆); -CO₂H; -O(alquilo C₁-C₆); -C(O)(alquilo C₁-C₆); y un grupo carbocíclico no aromático C₃-C₇, un grupo fenilo, un grupo heterocíclico no aromático de 4-7 miembros, o un grupo heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -O(alquilo C₁-C₆) y -C(O)(alquilo C₁-C₆); ii) un grupo carbocíclico no aromático C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -O(alquilo C₁-C₆) y -C(O)(alquilo C₁-C₆); iii) un grupo heterocíclico no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -O(alquilo C₁-C₆) y -C(O)(alquilo C₁-C₆); iv) un grupo heterociclo de 5-6 miembros o un grupo fenilo, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -O(alquilo C₁-C₆) y -C(O)(alquilo C₁-C₆). Cada uno de los grupos alquilo a los que se hace referencia en los valores de R^a, incluyendo sustituyentes de los mismos, está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Específicamente, el grupo alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido representado por R^a es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

Cada uno de R^b y R^c es independientemente R^a o -H; u opcionalmente, R^b y R^c, junto con el átomo o átomos de nitrógeno a los que están unidos (por ejemplo, representados por -NR^bR^c, -C(O)NR^bR^c, -NRC(O)NR^bR^c, o -OCONR^bR^c), forma cada uno independientemente un anillo heterocíclico no aromático de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}. Los sustituyentes específicos adecuados para el anillo heterocíclico formados con R^b y R^c incluyen independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, amido, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, alcohalquilo C₂-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, alcohalcoxi C₂-C₆ y -C(O)(alquilo C₁-C₆). Los sustituyentes adecuados para el anillo heterocíclico formado con R^b y R^c incluyen independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcohalquilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, hidroxialcoxi C₁-C₄, alcohalcoxi C₂-C₄, -CO₂(alquilo C₁-C₄), -OC(O)(alquilo C₁-C₄) y -CO₂H.

Se entiende que las selecciones de sustituyentes adecuados para el anillo heterocíclico formado con R^b y R^c son aquellos que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. Por ejemplo, los sustituyentes adecuados en un átomo de carbono incluyen independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcohalquilo C₂-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, alcohalcoxi C₂-C₆, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆). En otro ejemplo, los sustituyentes adecuados en un átomo de carbono incluyen independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcohalquilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, hidroxialcoxi C₁-C₄, alcohalcoxi C₂-C₄, -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂(alquilo C₁-C₄) y -CO₂H. Por ejemplo, los sustituyentes adecuados en un átomo de nitrógeno incluyen independientemente alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcohalquilo C₂-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆) y -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂. En otro ejemplo, los sustituyentes adecuados en un átomo de nitrógeno incluyen independientemente alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcohalquilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, hidroxialcoxi C₁-C₄, -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂(alquilo C₁-C₄) y -CO₂H.

Cada R^d es independientemente -H, alquilo C₁-C₆ o -C(O)(alquilo C₁-C₆), en el que cada uno de dicho resto alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Específicamente, cada R^d es independientemente -H, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

p es independientemente 1, 2, 3 o 4. Específicamente, p es independientemente 1 o 2.

Cada uno de k, n y m es independientemente 0, 1 o 2. Como alternativa, cuando los anillos A y B tienen 3-6

miembros, cada uno de n y m es independientemente 0 o 1; y k es independientemente 0, 1 o 2; y cuando los anillos A y B tienen 7-8 miembros, cada uno de n y m es independientemente 0, 1 o 2; y k es independientemente 0, 1 o 2. Cada uno de x e y es independientemente 0, 1 o 2. z es 1 o 2.

5 Un segundo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA) es como se indica a continuación:

R^2 es -H o -CH₃.

R^3 es -H, -Cl, -F, -Br, -CN, -CF₃, -O(alquilo C₁-C₄), -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquilo C₁-C₄)₂.

10 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA), incluyendo los valores específicos, y cada una de las condiciones son independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

15 Un tercer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA) es como se indica a continuación:

R^2 es -H o -CH₃.

R^4 es i) un anillo carbocíclico C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido; ii) un grupo alifático C₁-C₆ (por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆) que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en J^C, un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido, y un heterociclo no aromático de 4-10 miembros opcionalmente sustituido; o iii) un heterociclo no aromático de 4-10 miembros opcionalmente sustituido.

20 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un cuarto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA) es como se indica a continuación:

30 R^2 es -H o -CH₃.

R^3 es -H, -Cl, -F, -Br, -CN, -CF₃, -O(alquilo C₁-C₄), -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquilo C₁-C₄)₂.

R^4 se selecciona entre las fórmulas A-D que se han representado anteriormente.

35 Las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA), incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un quinto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA) es como se indica a continuación:

40 R^2 es -H o -CH₃.

R^3 es -H, -F, -Cl, -CF₃, -NH₂, -NHMe o -NMe₂.

R^4 es i) un anillo carbocíclico C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido; ii) un grupo alifático C₁-C₆ (por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆) que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en J^C, un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido, y un heterociclo no aromático de 4-10 miembros opcionalmente sustituido; o iii) un heterociclo no aromático de 4-10 miembros opcionalmente sustituido.

45 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un sexto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA) es como se indica a continuación:

55 R^2 es -H o -CH₃.

R^3 es -H, -F, -Cl, -CF₃, -NH₂, -NH(CH₃) o -N(CH₃)₂.

R^4 se selecciona entre las fórmulas A-D que se han representado anteriormente.

60 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA), incluyendo valores específicos, son cada uno e independientemente como cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un séptimo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA) es como se indica a continuación:

65 R^2 es -H o -CH₃.

R^3 es -H, -F o -Cl.

R^4 es i) un anillo carbocíclico C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido; ii) un grupo alifático C₁-C₆ (por ejemplo, un grupo

alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆) que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en J^C, un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido, y un heterociclo no aromático de 4-10 miembros opcionalmente sustituido; o iii) un heterociclo no aromático de 4-10 miembros opcionalmente sustituido.

5 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

10 Un octavo conjunto de variables de Fórmula Estructural I es como se indica a continuación:

R² es -H o -CH₃.

R³ es -H, -F o -Cl.

R⁴ se selecciona entre las fórmulas A-D que se han representado anteriormente.

15 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

20 Un noveno conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA) es como se indica a continuación:

R² es -H.

R³ es -H o -Cl.

25 R⁴ es i) un anillo carbocíclico C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido; ii) un grupo alifático C₁-C₆ (por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆) que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en J^C, un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido, y un heterociclo no aromático de 4-10 miembros opcionalmente sustituido; o iii) un heterociclo no aromático de 4-10 miembros opcionalmente sustituido.

30 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un décimo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA) es como se indica a continuación:

35 R² es -H.

R³ es -H o -Cl.

R⁴ se selecciona entre las fórmulas A-D que se han representado anteriormente.

40 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un decimoprimer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA) es como se indica a continuación:

45 Cada uno de R², R³ y R⁴ es independientemente como se ha descrito en el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

50 Z¹ es -H, alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -F, -Cl, -CN, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₆), o -CON(alquilo C₁-C₆)₂; y Z² es -H, alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), o -N(alquilo C₁-C₆)₂; en el que cada uno de dichos grupos alquilo (por ejemplo, representados por alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -CO₂(alquilo C₁-C₆), -NH(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)₂) está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

55 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

60 Un decimosegundo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA) es como se indica a continuación:

Cada uno de R², R³ y R⁴ es independientemente como se ha descrito en el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Z¹ es -H, -F, -Cl, haloalquilo C₁-C₄ (por ejemplo, -CF₃), alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄) o -CN.

65 Z² es -H, alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), o -N(alquilo C₁-C₆)₂; en el que cada uno de dichos grupos alquilo (por ejemplo, representados por alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -NH(alquilo C₁-C₆) y -

N(alquilo C₁-C₆)₂ está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

5 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un decimotercer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA) es como se indica a continuación:

10 Cada uno de R², R³ y R⁴ es independientemente como se ha descrito en el primer conjunto, el segundo conjunto, el tercer conjunto, el cuarto conjunto, el quinto conjunto, el sexto conjunto, el séptimo conjunto, el octavo conjunto, el noveno conjunto o el décimo conjunto, de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

15 Z¹ es -H, -F, -Cl, haloalquilo C₁-C₄ (por ejemplo, -CF₃), alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄) o -CN.
Z² es -H o un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

20 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un decimocuarto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA) es como se indica a continuación:

25 Cada uno de R², R³ y R⁴ es independientemente como se ha descrito en el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

30 Z¹ es -H, -F, -Cl, -CF₃, -CH₃ o -CN.
Z² es -H o un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

35 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

40 En un decimoquinto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA), los valores de las variables, excepto R*, R y R', de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno, décimo, decimoprimer, decimosegundo, decimotercero o decimocuarto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA); y, cuando sea aplicable:

45 cada R* independientemente es: i) -H; ii) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), y alcoxi C₁-C₄; o iii) un anillo carbocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, y alquilo C₁-C₆, en el que cada alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), y alcoxi C₁-C₄; y
50 cada uno de R y R' es independientemente -H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂ y -O(alquilo C₁-C₆); u opcionalmente R', junto con R⁵ y el átomo de nitrógeno a los que están unidos, forma un anillo heterocíclico no aromático de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{D1}.

Un decimosexto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA) es como se indica a continuación:

60 Cada uno de J^A y J^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, y Q¹-R⁵; u opcionalmente dos J^A y dos J^B, respectivamente, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}, y se condensan al anillo al que están unidos.

65 Q¹ es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂-, o -NRSO₂NR'-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-.

5 Cada uno de J^{C1} y J^{D1} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, R^a , $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, y $-NRSO_2NR^cR^b$, un opcionalmente, dos J^{C1} y dos J^{D1} , respectivamente, junto con los átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} , y se condensan al anillo respectivo al que están unidos.

10 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno, décimo, decimoprimer, decimosegundo, decimotercero o decimocuarto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un decimoséptimo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA) es como se indica a continuación:

15 R^1 es -H.
 R^2 es -H, $-CH_3$, $-CH_2OH$, o $-NH_2$. Como alternativa R^2 es -H o $-CH_2OH$.
 R^3 es -H, -F, -Cl, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} . Como alternativa, R^3 es -H, -F o -Cl.
 Z^1 es -H, -F o -Cl.
 Z^2 es -H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
20 independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxil y $-O(\text{alquilo } C_1-C_4)$.
 Z^3 es -H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxil y $-O(\text{alquilo } C_1-C_4)$.

25 Las variables restantes son como se ha descrito anteriormente en cualquier conjunto de variables para las Fórmulas Estructurales (IA) y (I) según sea aplicable.

Un decimooctavo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA) es como se indica a continuación:

30 R^1 es -H.
 R^2 es -H o $-CH_2OH$.
 R^3 es -H, -F o -Cl. Como alternativa R^3 es -F o -Cl.
 Z^1 es -H, -F o -Cl.
 Z^2 y Z^3 son -H.

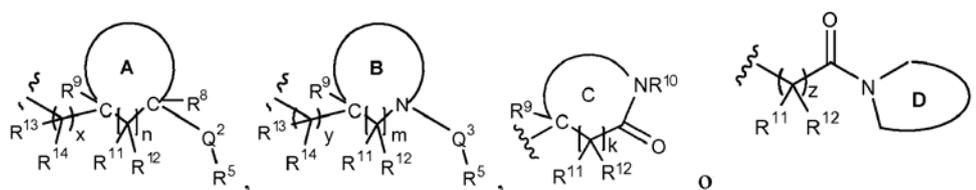
35 Las variables restantes son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en cualquier conjunto de variables para las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un decimonoveno conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA) es como se indica a continuación:

40 R^5 es: i) -H; ii) un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; iii) un carbociclo C_3-C_7 no aromático opcionalmente sustituido; iv) un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; v) un grupo fenilo opcionalmente sustituido; vi) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; un opcionalmente, junto con R y el átomo de nitrógeno al que está unido, forman un heterociclo no aromático de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido; y
45 dicho grupo alquilo representado por R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxil, oxo, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-OCO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, alcoxi C_1-C_4 , $-NRCO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CONR(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NRCO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, un carbociclo no aromático C_3-C_7 opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} , un heterociclo no aromático de 4-7 miembros
50 opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} ; y un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} ; y
en el que cada uno de dicho carbociclo, heterociclo, fenilo y heteroarilo representado por R^5 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxil, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-OC(O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y $-CO_2H$, en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxil, oxo, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-OCO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y alcoxi C_1-C_4 .
55 cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , Z^1 , Z^2 y Z^3 es independientemente como se ha descrito en el decimoséptimo u decimooctavo conjunto de variables anteriores.
60

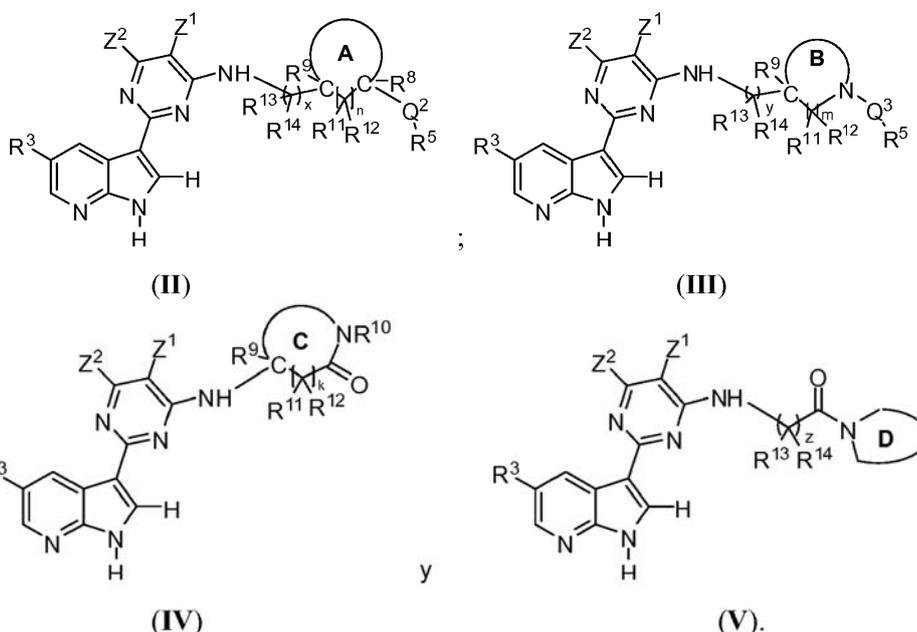
Las variables restantes son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en cualquier conjunto de variables para las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

65 En algunas realizaciones, las variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I) son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en cualquier conjunto de variables, con la condición de que: R^4 sea:



5 cada uno de n y m es independientemente 0 o 1 cuando los anillos A y B tienen 3-6 miembros; o cada uno de n y m es independientemente 0, 1 o 2 cuando los anillos A y B tienen 7-10 miembros; y con la condición de que si Y¹ es un enlace, entonces R⁵ no sea -H ni un grupo alifático C₁-C₆; y con la condición de que si cada Q² y Q³ es independientemente un enlace, entonces R⁵ no sea -H ni un grupo alifático C₁-C₆.

10 En otra realización, la presente divulgación se refiere al uso de compuestos representados por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales II, III, IV y V, representadas a continuación, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para cualquiera de los usos que se han descrito anteriormente:



15 El primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II - V es como se indica a continuación:

Z¹ es -H, -F, -Cl, haloalquilo C₁-C₄ (por ejemplo, -CF₃), alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄) o -CN.
 Z² es -H, alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), o -N(alquilo C₁-C₆)₂, en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.
 R³ es -H, -Cl, -F, -Br, -CN, -CF₃, -O(alquilo C₁-C₄), -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquilo C₁-C₄)₂. Específicamente, R³ es -H, -F, -Cl, -CF₃, -NH₂, -NH(CH₃) o -N(CH₃)₂. Específicamente, R³ es -H, -Cl o -F. Específicamente, R³ es -Cl.
 Cada R y R' es independientemente -H o alquilo C₁-C₆.

30 Las definiciones de los anillos A-D de las fórmulas II-V, incluyendo las variables específicas, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA), en las que cada uno de los anillos A-D es independientemente un anillo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido.

35 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un segundo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II, III, IV y V es como se indica a continuación:

Z¹ es -H, -F, -Cl, -CF₃, -CH₃ o -CN.

Z^2 es -H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-OCO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y alcoxi C_1-C_4 .

5 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V.

Un tercer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II, III, IV y V es como se indica a continuación:

10 Z^1 es -H, -F o -CN.
 Z^2 es -H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-OCO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y alcoxi C_1-C_4 .

15 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V.

20 Un cuarto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II, III, IV y V es como se indica a continuación:

Z^1 es -H, -F o -CN.
 Z^2 es -H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-OCO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y alcoxi C_1-C_4 .
 R^3 es -H, -Cl o -F.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V.

Un quinto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II, III, IV y V es como se indica a continuación:

35 Z^1 es -H, -F o -CN.
 Z^2 es -H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-OCO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y alcoxi C_1-C_4 .
 R^3 es -H, -Cl, -F, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ o $-N(CH_3)_2$.
Cada uno de R^6 y R^7 es independientemente -H o $-CH_3$, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.
Cada R^8 es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , hidroalquilo C_1-C_4 , alcohalquilo C_2-C_4 , $-O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, o $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.
Cada R^9 es independientemente -H o $-CH_3$.
Cada uno de R^{11} y R^{12} es independientemente -H o $-CH_3$.
45 Cada uno de R^{13} y R^{14} es independientemente -H o $-CH_3$, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V.

Un sexto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II, III, IV y V es como se indica a continuación:

55 Z^1 es -H, -F o -CN.
 Z^2 es -H o un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.
 R^3 es -H, -Cl o -F.
Cada uno de R^6 y R^7 es independientemente -H o $-CH_3$, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.
Cada R^8 es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , hidroalquilo C_1-C_4 , alcohalquilo C_2-C_4 , $-O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ o $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.
Cada R^9 es independientemente -H o $-CH_3$.
Cada uno de R^{11} y R^{12} es independientemente -H o $-CH_3$.
Cada uno de R^{13} y R^{14} es independientemente -H o $-CH_3$, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.

65 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, y las

condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V.

5 En un séptimo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V, los valores para las variables, excepto R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} , de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer, segundo, tercero o cuarto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V; y cada uno de R^6 y R^7 es independientemente -H o -alquilo C_1-C_4 , o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.

10 Cada R^8 es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxialquilo C_2-C_4 , -O(alquilo C_1-C_4), -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_4) o -N(alquilo C_1-C_4)₂.

15 Cada R^9 es independientemente -H o -alquilo C_1-C_4 .

Cada uno de R^{11} y R^{12} es independientemente -H o -alquilo C_1-C_4 .

20 Cada uno de R^{13} y R^{14} es independientemente -H o -alquilo C_1-C_4 , o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.

En un octavo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V, los valores para las variables de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V.

25 Se establece que cuando Q^2-R^5 es -OR⁵ o -NR⁵, el anillo A está sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A diferentes de -H.

30 Se establece que si Q^3 es -C(O)-, entonces R^5 es un grupo alifático C_1-C_6 sustituido (por ejemplo, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo alqueno C_2-C_6); un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, el grupo alifático C_1-C_6 está sustituido con uno o más casos de J^{C1} , en el que J^{C1} se selecciona independientemente entre: un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; -OR^b; -SR^b; -S(O)R^a; -SO₂R^a; -NR^bR^c; -C(O)R^b; -C(O)OR^b; -OC(O)R^b; -NRC(O)R^b; -C(O)NR^bR^c; -NRC(O)NR^bR^c; -NRC(O)OR^b; -OCONR^bR^c; -C(O)NRCO₂R^b; -NRC(O)NRCO₂R^b; -C(O)NR(OR^b); -SO₂NR^bR^c; -NRSO₂R^b; y -NRSO₂NR^bR^c; u opcionalmente dos J^{C1} y dos J^{D1} , respectivamente, junto con los átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} , y se condensan al anillo respectivo al que están unidos.

45 En un noveno conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V, los valores para las variables de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un décimo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V es como se indica a continuación:

50 Cada uno de J^A y J^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, y Q^1-R^5 ; u opcionalmente dos J^A y dos J^B , respectivamente, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} , y se condensan al anillo al que están unidos.

55 Q^1 es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -NRSO₂NR-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-.

Q^2 es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -NRSO₂NR-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-.

60 Q^3 es independientemente un enlace, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NR-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -C(O)NRC(O)O- o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-.

R^5 es: i) -H; ii) un grupo alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1} ; iii) un carbociclo C_3-C_8 no aromático, o un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^{C1} ; o iv) un heterociclo no aromático de 4-8 miembros, o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^{D1} .

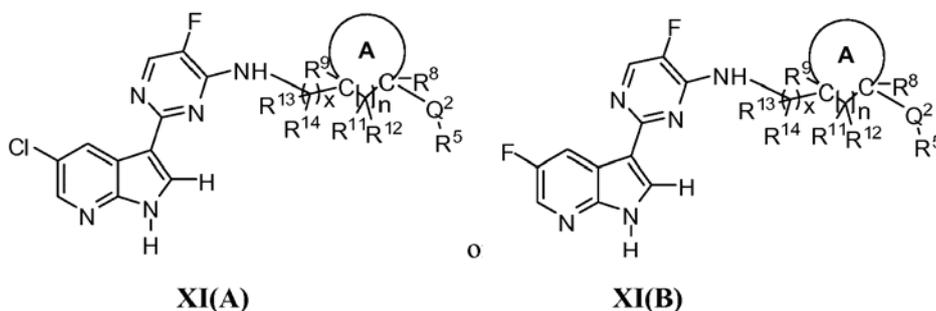
65 Cada uno de J^{C1} y J^{D1} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NRC(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, -

$\text{NRC(O)NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NRC(O)OR}^b$, $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$, $-\text{C(O)NRCO}_2\text{R}^b$, $-\text{NRC(O)NRC(O)OR}^b$, $-\text{C(O)NR(OR}^b)$, $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^b$, $-\text{NRSO}_2\text{R}^b$, y $-\text{NRSO}_2\text{NR}^c\text{R}^b$, un opcionalmente, dos $\text{J}^{\text{C}1}$ y dos $\text{J}^{\text{D}1}$, respectivamente, junto con los átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de $\text{J}^{\text{E}1}$, y se condensan al anillo respectivo al que están unidos.

El anillo A es un carbociclo no aromático C_3 - C_8 opcional e independientemente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^{A} .

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer, segundo, tercero, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo o noveno conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V.

En otra realización, la presente divulgación se refiere al uso de compuestos representados por la Fórmula Estructural a continuación XI(A) o XI(B), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para cualquiera de los usos que se han descrito anteriormente.



Un primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) es como se indica a continuación:

El anillo A es un anillo carbocíclico no aromático de 5-7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_2 - C_6 , $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (alquilo C_1 - C_6), $-\text{N}$ (alquilo C_1 - C_6) $_2$, $-\text{O}$ (alquilo C_1 - C_6), $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{C(O)NH}$ (alquilo C_1 - C_6), $-\text{C(O)N}$ (alquilo C_1 - C_6) $_2$, $-\text{C(O)}$ (alquilo C_1 - C_6), $-\text{OC(O)}$ (alquilo C_1 - C_6), $-\text{NHC(O)}$ (alquilo C_1 - C_6), $-\text{N}$ (alquilo C_1 - C_6) C(O) (alquilo C_1 - C_6) y $-\text{CO}_2\text{R}^b$; en el que cada uno de dichos grupos alquilo y alqueno está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (alquilo C_1 - C_4), $-\text{N}$ (alquilo C_1 - C_4) $_2$, $-\text{OCO}$ (alquilo C_1 - C_4), $-\text{CO}$ (alquilo C_1 - C_4), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ (alquilo C_1 - C_4) y alcoxi C_1 - C_4 . Específicamente, el anillo A es un anillo carbocíclico no aromático de 5-7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1 - C_4 , $-\text{O}$ (alquilo C_1 - C_4), $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (alquilo C_1 - C_4), $-\text{N}$ (alquilo C_1 - C_4) $_2$, $-\text{C(O)}$ (alquilo C_1 - C_4), $-\text{OC(O)}$ (alquilo C_1 - C_4), $-\text{CO}_2\text{H}$ y $-\text{CO}_2$ (alquilo C_1 - C_4), en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (alquilo C_1 - C_4), $-\text{N}$ (alquilo C_1 - C_4) $_2$, $-\text{OCO}$ (alquilo C_1 - C_4), $-\text{CO}$ (alquilo C_1 - C_4), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ (alquilo C_1 - C_4) y alcoxi C_1 - C_4 . Específicamente, el anillo A es un anillo carbocíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (alquilo C_1 - C_2), $-\text{NH}$ (alquilo C_1 - C_2) $_2$, alquilo C_1 - C_2 , haloalquilo C_1 - C_2 , hidroxialquilo C_1 - C_2 , alcóxialquilo C_2 - C_4 , alcoxi C_1 - C_2 , hidroxialcoxi C_1 - C_2 , haloalcoxi C_1 - C_2 , alcóxialcoxi C_2 - C_4 , $-\text{CO}_2\text{H}$ y $-\text{CO}_2$ (alquilo C_1 - C_4).

Cada uno de R^6 y R^7 es independientemente $-\text{H}$ o $-\text{CH}_3$, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.

Cada R^8 es independientemente $-\text{H}$, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , hidroxialquilo C_1 - C_4 , alcóxialquilo C_2 - C_4 , $-\text{O}$ (alquilo C_1 - C_4), $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (alquilo C_1 - C_4), o $-\text{N}$ (alquilo C_1 - C_4) $_2$.

Cada R^9 es independientemente $-\text{H}$ o $-\text{CH}_3$.

Cada uno de R^{11} y R^{12} es independientemente $-\text{H}$ o $-\text{CH}_3$.

Cada uno de R^{13} y R^{14} es independientemente $-\text{H}$ o $-\text{CH}_3$, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.

Cada R y R' es independientemente $-\text{H}$ o alquilo C_1 - C_6 .

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un segundo conjunto de variables para las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) es como se indica a continuación:

Los valores del Anillo A, R , R' , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} , incluyendo los valores específicos, son cada

una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B).

La variable x es 0 o 1 y la variable n es 0 o 1.

5 Los valores de las distintas variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

10 Un tercer conjunto de variables para las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) es como se indica a continuación:

Los valores del Anillo A, R, R', R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x y n, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el segundo conjunto de variables de las Fórmulas estructurales XI(A) y XI(B).

15 Q² es -O-, -NR'-, -CO-, -CO₂-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OCONR'-, -NRSO₂-, -SO₂NR'-, o - (CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Específicamente, Q² es -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH₃)-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH₃)C(O)NR'-, -NHO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OC(O)NR'-, -NHSO₂-, -N(CH₃)SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂N(CH₃)-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-.

20 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un cuarto conjunto de variables para las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) es como se indica a continuación:

25 Los valores del Anillo A, Q², R, R', R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x y n, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el tercer conjunto de variables de las Fórmulas estructurales XI(A) y XI(B).

30 R⁵ es independientemente i) -H; ii) un grupo alifático C₁-C₆ (por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo alqueno C₂-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1}; iii) un carbociclo no aromático C₃-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1}; iv) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1}; v) un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{D1} o vi) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{D1}.

35 Cada uno de J^{C1} y J^{D1} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)R^b, -C(O)N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)NHR^c, -N(CH₃)C(O)OR^b, -OCON(CH₃)R^c, -C(O)NHCO₂R^b, -C(O)N(CH₃)CO₂R^b, -N(CH₃)C(O)NHC(O)OR^b, -NHSO₂R^b, -SO₂NHR^b, -SO₂N(CH₃)R^b y -N(CH₃)SO₂R^b.

40 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un quinto conjunto de variables para las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) es como se indica a continuación:

45 Los valores de Q², R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x y n, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el cuarto conjunto de variables de las Fórmulas estructurales XI(A) y XI(B).

50 El Anillo A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, y -CO₂(alquilo C₁-C₄), en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

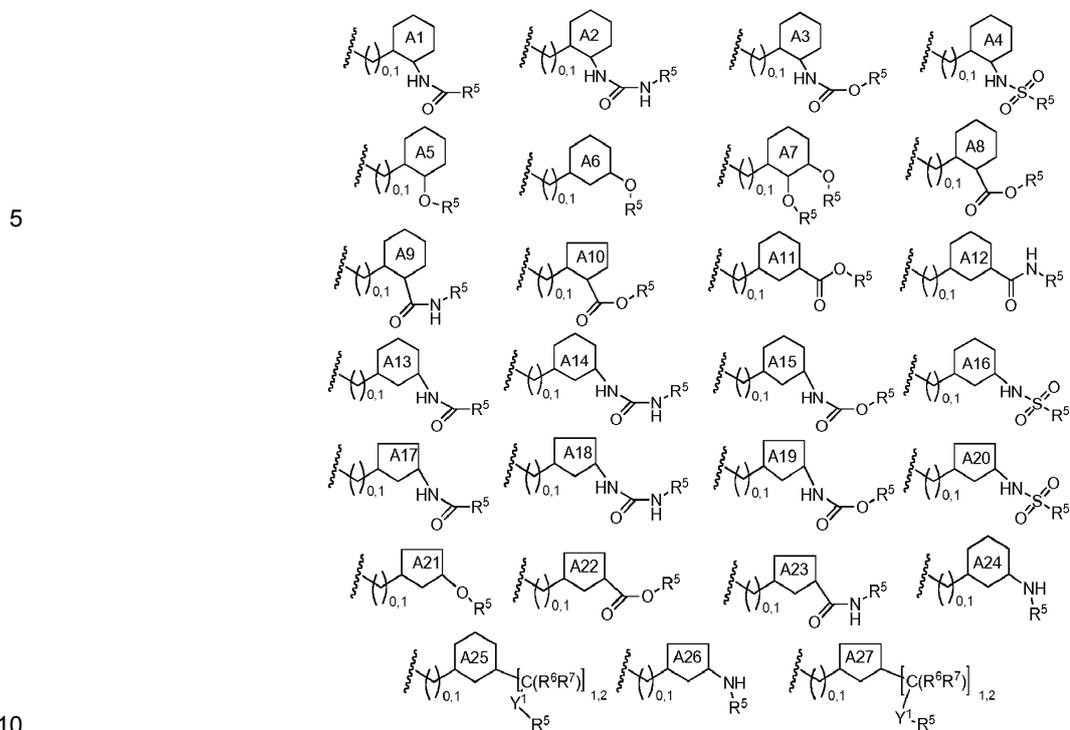
Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

60 Un sexto conjunto de variables para las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) es como se indica a continuación:

Los valores de Q², R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x y n, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el quinto conjunto de variables de las Fórmulas estructurales XI(A) y XI(B).

65

El grupo $-\text{[(C)}_{0-1}\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{]-anillo A-Q}^2\text{-R}^5$ se selecciona independientemente entre uno de los representados a continuación:



en el que cada uno de los anillos A1-A27 está independiente y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados son como se ha descrito anteriormente para el anillo A en el primer conjunto de variables de Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B).

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un séptimo conjunto de variables de las Fórmulas estructurales XI(A) y XI(B) es como se indica a continuación:

Los valores del grupo $-\text{[CR}^{13}\text{R}^{14}\text{]}_x\text{-anillo A-Q}^1\text{-R}^5$, Q^2 , R, R', R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x y n, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el sexto conjunto de variables de las Fórmulas estructurales XI(A) y XI(B).

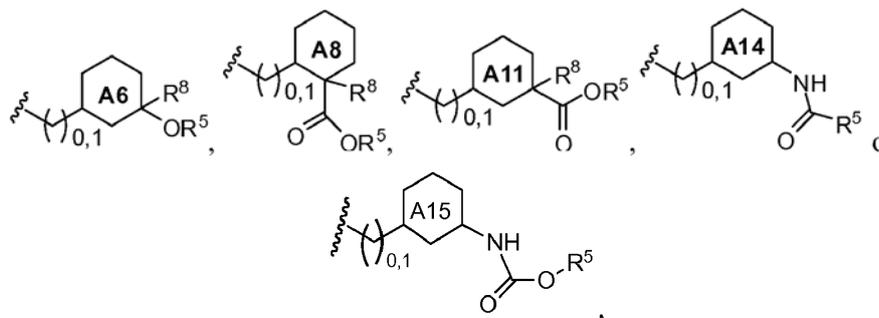
Cada R⁵ es independientemente: i) -H; ii) un grupo alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -OC(O)(alquilo C₁-C₄), -C(O)O(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, carbociclo C₃-C₈ no aromático, fenilo, un heterociclo no aromático de 4-8 miembros, y heteroarilo 5-6 miembros; o iii) un carbociclo C₃-C₇ no aromático, un heterociclo no aromático de 4-7 miembros, un grupo fenilo, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -OC(O)(alquilo C₁-C₄), -C(O)O(alquilo C₁-C₄) y -CO₂H; en el que cada uno de dichos grupos alquilo para los sustituyentes del grupo alifático, grupo carbociclo, heterociclo, fenilo y heteroarilo representados por R⁵ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), y alcoxi C₁-C₄; y en el que cada uno de dicho carbociclo, fenilo, heterociclo y heteroarilo para los sustituyentes del grupo alifático C₁-C₆ representado por R⁵ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un octavo conjunto de variables de las Fórmulas estructurales XI(A) y XI(B) es como se indica a continuación:

Los valores de Q^2 , R, R', R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x y n, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el séptimo conjunto de variables de las

El grupo $-[(C)_{0,1}R^{13}R^{14}]$ -anillo A- Q^2 - R^5 se selecciona independientemente entre uno de los representados a continuación



en los que cada uno de los anillos A6, A8, A11, A14 y A15 está opcional e independientemente sustituido adicionalmente.

R^8 es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , hidroxialquilo C_1 - C_4 , alcoxialquilo C_2 - C_4 , $-O$ (alquilo C_1 - C_4), $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1 - C_4) o $-N$ (alquilo C_1 - C_4) $_2$.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un noveno conjunto de variables de las Fórmulas estructurales XI(A) y XI(B) es como se indica a continuación:

Los valores del grupo $-[CR^{13}R^{14}]_x$ -anillo A- Q^2 - R^5 , Q^2 , R, R', R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x y n, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el octavo conjunto de variables de las Fórmulas estructurales XI(A) y XI(B).

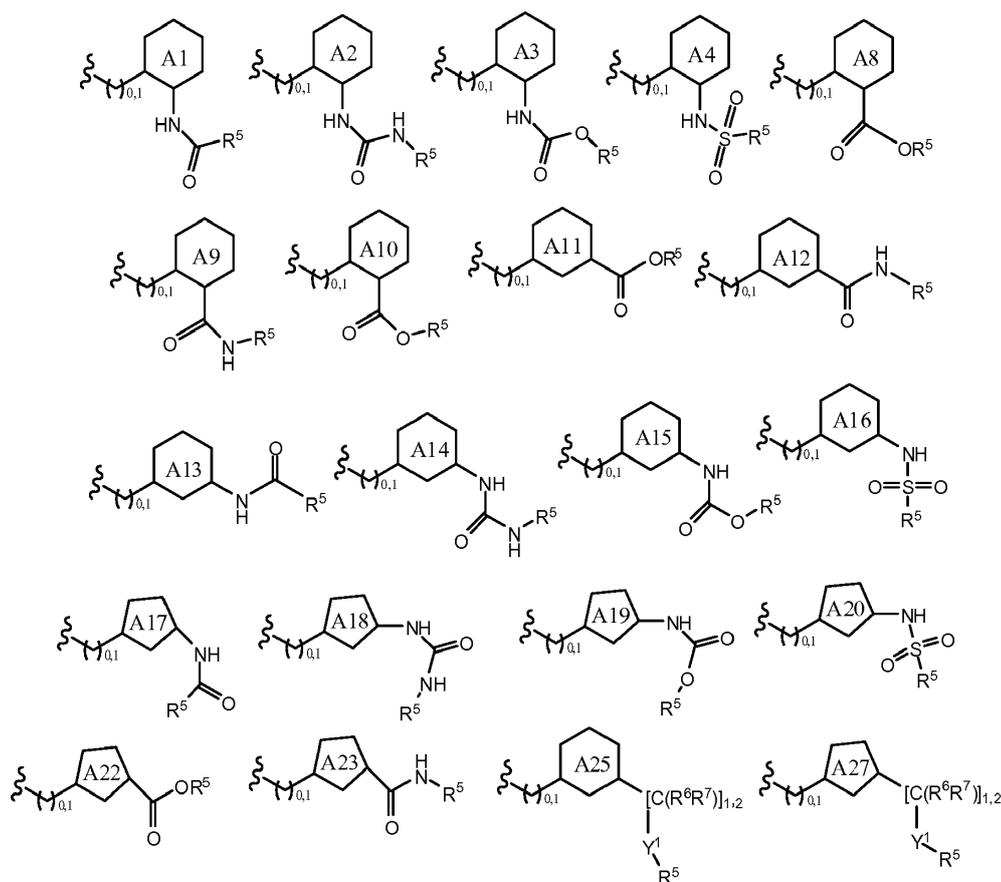
R^5 es: i) $-H$; ii) un grupo alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; iii) un carbociclo C_3 - C_7 no aromático opcionalmente sustituido; o iv) un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido. Cada uno de dicho grupo alquilo representado por R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1 - C_4), $-N$ (alquilo C_1 - C_4) $_2$, $-OCO$ (alquilo C_1 - C_4), $-CO$ (alquilo C_1 - C_4), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1 - C_4), alcoxi C_1 - C_4 , carbociclo C_3 - C_7 no aromático opcionalmente sustituido, y heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido. Cada uno de dichos carbociclos y heterociclos representados por R^5 , y que hacen referencia a los sustituyentes del grupo alquilo C_1 - C_6 representado por R^5 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1 - C_4 , $-O$ (alquilo C_1 - C_4), $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1 - C_4), $-N$ (alquilo C_1 - C_4) $_2$, $-C(O)$ (alquilo C_1 - C_4), $-OC(O)$ (alquilo C_1 - C_4), $-C(O)O$ (alquilo C_1 - C_4), y $-CO_2H$, en el que cada uno de dichos grupos alquilo (por ejemplo, representados por alquilo C_1 - C_4 , $-O$ (alquilo C_1 - C_4), $-NH$ (alquilo C_1 - C_4), $-N$ (alquilo C_1 - C_4) $_2$, $-C(O)$ (alquilo C_1 - C_4), $-OC(O)$ (alquilo C_1 - C_4) y $-C(O)O$ (alquilo C_1 - C_4)) está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1 - C_4), $-N$ (alquilo C_1 - C_4) $_2$, $-OCO$ (alquilo C_1 - C_4), $-CO$ (alquilo C_1 - C_4), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1 - C_4) y alcoxi C_1 - C_4 .

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un décimo conjunto de variables de las Fórmulas estructurales XI(A) y XI(B) es como se indica a continuación:

Los valores de Q^2 , R, R', R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x y n, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el séptimo conjunto de variables de las Fórmulas estructurales XI(A) y XI(B).

El grupo $-[(C)_{0,1}R^{13}R^{14}]$ -anillo A- Q^2 - R^5 se selecciona independientemente entre uno de los representados a continuación:



5

en los que cada uno de los anillos A1-A4, A7-A20, A22, A23, A25 y A27 está independiente y opcionalmente sustituido adicionalmente. Los sustituyentes adecuados son como se ha descrito anteriormente para el anillo A en el primer conjunto de variables de Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B).

10

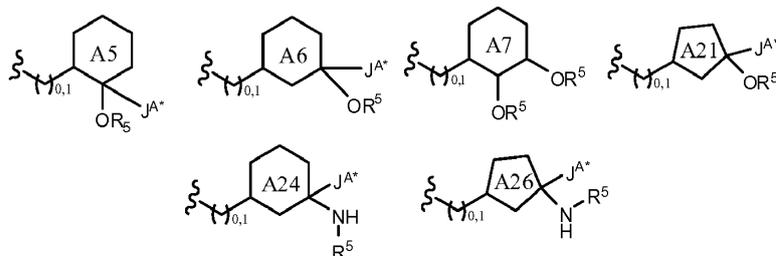
Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

15 Un decimoprimer conjunto de variables de las Fórmulas estructurales XI(A) y XI(B) es como se indica a continuación:

Los valores de Q^2 , R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x y n, incluyendo los valores específicos, son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el séptimo conjunto de variables de las Fórmulas estructurales XI(A) y XI(B).

20

El grupo $-(C)_{0,1}R^{13}R^{14}$ -anillo A-Q²-R⁵ se selecciona independientemente entre uno de los representados a continuación:



25

en los que cada uno de los anillos A5-A7, A21, A24 y A26 está independiente y opcionalmente sustituido adicionalmente. Los sustituyentes adecuados son como se ha descrito anteriormente para el anillo A en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B).

30

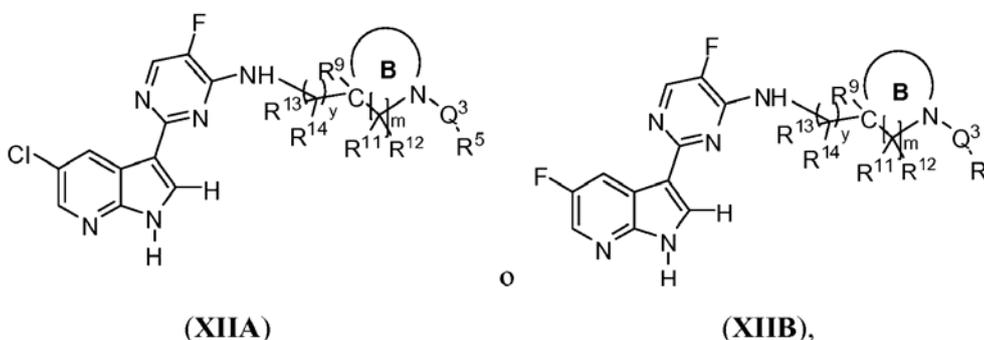
Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer

conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

En un decimosegundo conjunto de variables de las Fórmulas estructurales XI(A) y XI(B), los valores de las variables para las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

En un decimotercer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), los valores de las variables para las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el decimosexto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA), o en el décimo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V.

En otra realización, la presente divulgación se refiere al uso de compuestos representados por la Fórmula Estructural a continuación XII(A) o XII(B), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para cualquiera de los usos que se han descrito anteriormente:



Un primer conjunto de variables de Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) es como se indica a continuación:

El Anillo B es un anillo heterocíclico no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxí, oxo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -O(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆) y -CO₂R^b; en el que cada uno de dichos grupos alquilo y alqueno está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxí, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Específicamente, el Anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxí, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄), en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxí, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Específicamente, el Anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxí, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₂), -NH(alquilo C₁-C₂)₂, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₂, alcoxialquilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₂, hidroxialcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, alcoxialcoxi C₂-C₄, -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄). Cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente -H o -CH₃, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano. R⁹ es -H o -CH₃. Cada uno de R¹¹ y R¹² es independientemente -H o -CH₃. Cada uno de R¹³ y R¹⁴ es independientemente -H o -CH₃, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano. Cada R y R' es independientemente -H o alquilo C₁-C₆.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un segundo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) es como se indica a continuación:

Los valores del Anillo B, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B).

Variable $y = 0$ o 1 .

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un tercer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) es como se indica a continuación:

Los valores del Anillo B, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ e y, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el segundo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B).

Q³ es independientemente -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH₃)-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH₃)C(O)O-, -SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂N(CH₃)-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un cuarto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) es como se indica a continuación:

Los valores del Anillo B, Q³, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ e y, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el tercer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B).

R⁵ es independientemente i) -H; ii) un grupo alifático C₁-C₆ (por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo alqueno C₂-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1}; iii) un carbociclo no aromático C₃-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1}; iv) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1}; v) un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{D1} o vi) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{D1}.

Cada uno de J^{C1} y J^{D1} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)R^b, -C(O)N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)NHR^c, -N(CH₃)C(O)OR^b, -OCON(CH₃)R^c, -C(O)NHCO₂R^b, -C(O)N(CH₃)CO₂R^b, -N(CH₃)C(O)NHC(O)OR^b, -NHCO₂R^b, -SO₂NHR^b, -SO₂N(CH₃)R^b y -N(CH₃)SO₂R^b.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un quinto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) es como se indica a continuación:

Los valores del Anillo B, Q³, R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, e y, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el cuarto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B).

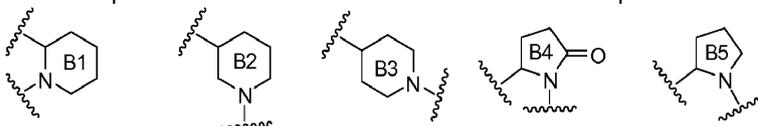
El Anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, y -CO₂(alquilo C₁-C₄), en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

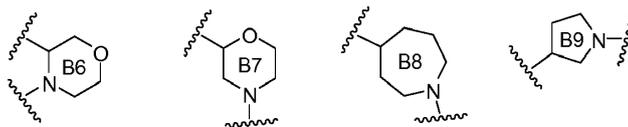
Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un sexto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) es como se indica a continuación:

Los valores de Q³, R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, e y, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el quinto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B).

El Anillo B se selecciona independientemente entre una de las estructuras representadas a continuación:





en las que cada uno de los anillos B1-B9 está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄), en las que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Específicamente, cada uno de los anillos B1 a B9 está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₂), -NH(alquilo C₁-C₂)₂, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₂, alcoxialquilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₂, hidroxialcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, alcoxialcoxi C₂-C₄, -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄).

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un séptimo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) es como se indica a continuación:

Los valores del anillo B, Q³, R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, e y, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el sexto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B).

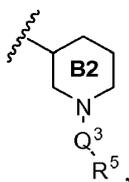
Cada R⁵ es independientemente: i) -H; ii) un grupo alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -OC(O)(alquilo C₁-C₄), -C(O)O(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, carbociclo C₃-C₈ no aromático, fenilo, un heterociclo no aromático de 4-8 miembros, y heteroarilo 5-6 miembros; o iii) un carbociclo C₃-C₇ no aromático, un heterociclo no aromático de 4-7 miembros, un grupo fenilo, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -OC(O)(alquilo C₁-C₄), -C(O)O(alquilo C₁-C₄) y -CO₂H; en el que cada uno de dichos grupos alquilo para los sustituyentes del grupo alifático, grupo carbociclo, heterociclo, fenilo y heteroarilo representados por R⁵ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), y alcoxi C₁-C₄; y en el que cada uno de dicho carbociclo, fenilo, heterociclo y heteroarilo para los sustituyentes del grupo alifático C₁-C₆ representado por R⁵ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un octavo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) es como se indica a continuación:

Los valores de Q³, R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ e y, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el séptimo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B).

El grupo (anillo B)-Q³-R⁵ es



en el que el anillo B2 está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₂), -NH(alquilo C₁-C₂)₂, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₂, alcoxialquilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₂,

hidroxialcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, alcoxialcoxi C₂-C₄, -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄).

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un noveno conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) es como se indica a continuación:

Los valores del grupo (anillo B)-Q³-R⁵, Q³ R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, e y, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el octavo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B).

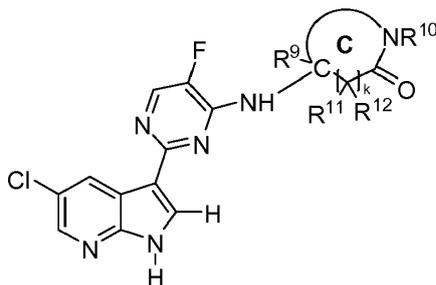
R⁵ es: i) -H; ii) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; iii) un carbociclo C₃-C₇ no aromático opcionalmente sustituido; o iv) un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho grupo alquilo representado por R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, carbociclo C₃-C₇ no aromático opcionalmente sustituido, y un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido. Cada uno de dichos carbociclos y heterociclos representados por R⁵, y que hacen referencia a los sustituyentes del grupo alquilo C₁-C₆ representado por R⁵ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -OC(O)(alquilo C₁-C₄), -C(O)O(alquilo C₁-C₄) y -CO₂H, en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

En un décimo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), los valores de las variables para las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

En un decimoprimer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), los valores de las variables para las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el decimosexto conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA), o en el décimo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V.

En otra realización, la presente divulgación se refiere en general al uso de compuestos representados por la Fórmula Estructural a continuación XIII, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para cualquiera de los usos que se han descrito anteriormente.



(XIII).

Un primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural XIII es como se indica a continuación:

El Anillo C es un anillo heterocíclico no aromático de 5-7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -O(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆) y -CO₂R^b; en el que cada uno de dichos grupos alquilo y alqueno está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Específicamente, el anillo C

está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, y -CO₂(alquilo C₁-C₄), en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Específicamente, el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₂), -NH(alquilo C₁-C₂)₂, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₂, alcoxialquilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₂, hidroxialcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, alcoxialcoxi C₂-C₄, -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄).

Cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente -H o -CH₃, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.

R⁹ es -H o -CH₃.

Cada uno de R¹¹ y R¹² es independientemente -H o -CH₃.

Cada R y R' es independientemente -H o alquilo C₁-C₆.

Los valores de las variables restantes de la Fórmula Estructural XIII, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un segundo conjunto de variables de Fórmula Estructural XIII es como se indica a continuación:

Los valores del Anillo C, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹ y R¹², incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de Fórmula Estructural XIII.

R¹⁰ es -H o alquilo C₁-C₆.

Los valores de las variables restantes de la Fórmula Estructural XIII, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un tercer conjunto de variables de Fórmula Estructural XIII es como se indica a continuación:

Los valores de R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹², incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural XIII.

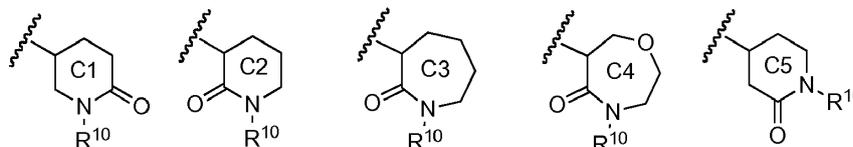
El Anillo C es un grupo heterocíclico no aromático de 5-7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄), en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Los valores de las variables restantes de la Fórmula Estructural XIII, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

Un cuarto conjunto de variables de Fórmula Estructural XIII es como se indica a continuación:

Los valores de R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹², incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el segundo conjunto de variables de la Fórmula Estructural XIII.

El Anillo C se selecciona independientemente entre:

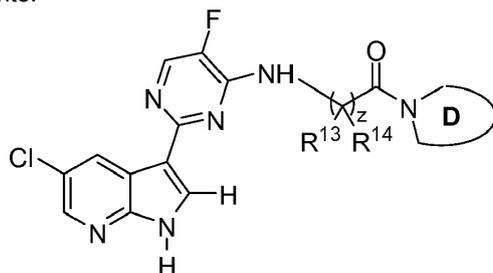


en los que cada uno de los anillos C1-C5 está opcional e independientemente sustituido. Los sustituyentes adecuados son como se ha descrito anteriormente para el anillo C en el primer conjunto de variables de Fórmula Estructural XIV.

Los valores de las variables restantes de la Fórmula Estructural XIII, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

- 5 En un quinto conjunto de variables de Fórmula Estructural XIII, los valores de las variables para la Fórmula Estructural XIII, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

10 En otra realización, la presente divulgación se refiere en general al uso de compuestos representados por la Fórmula Estructural a continuación XIV, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para cualquiera de los usos que se han descrito anteriormente.



(XIV).

15 Un primer conjunto de variables de la Fórmula Estructural XIV es como se indica a continuación:

- 15 El Anillo D es un anillo heterocíclico no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -O(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆) y -CO₂R^b; en el que cada uno de dichos grupos alquilo y alqueno está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Específicamente, el anillo D está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄), en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Específicamente, el anillo D está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₂), -NH(alquilo C₁-C₂)₂, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₂, alcóxialquilo C₂-C₄, alcóxi C₁-C₂, hidroxialcóxí C₁-C₂, haloalcóxí C₁-C₂, alcóxialcóxí C₂-C₄, -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄). Cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente -H o -CH₃, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano. Cada uno de R¹³ y R¹⁴ es independientemente -H o -CH₃, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano. Cada uno de R y R' es independientemente -H o alquilo C₁-C₆.

- 40 Los valores de las variables restantes de la Fórmula Estructural XIV, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

45 Un segundo conjunto de variables de Fórmula Estructural XIV es como se indica a continuación:

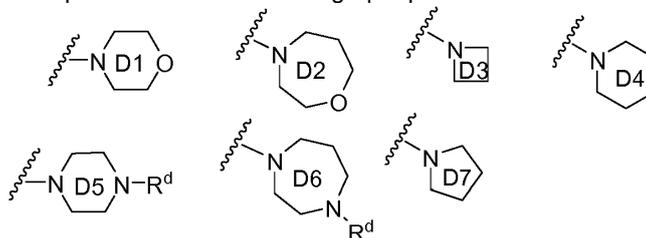
- 45 Los valores para el Anillo D, R, R', R⁶, R⁷, R¹³ y R¹⁴, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de Fórmula Estructural XIV. El valor de z es 1.

- 50 Los valores de las variables restantes de la Fórmula Estructural XIV, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

- 55 Un tercer conjunto de variables de Fórmula Estructural IV es como se indica a continuación:

Los valores para z , R , R' , R^6 , R^7 , R^{13} y R^{14} , incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el segundo conjunto de variables de Fórmula Estructural XIV.

El Anillo D se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en



5 en los que cada uno de los anillos D1-D7 está opcional e independientemente sustituido. Los sustituyentes adecuados son como se ha descrito anteriormente para el anillo D en el primer conjunto de variables de Fórmula Estructural XIV.

10 Cada R^d es independientemente -H, alquilo C_1-C_6 o -C(O)(alquilo C_1-C_6), el que cada uno de dicho resto alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)₂, -OCO(alquilo C_1-C_4), -CO(alquilo C_1-C_4), -CO₂H, -CO₂(alquilo C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4 . Específicamente, cada R^d es independientemente
 15 -H o alquilo C_1-C_6 opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)₂, -OCO(alquilo C_1-C_4), -CO(alquilo C_1-C_4), -CO₂H, -CO₂(alquilo C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4 .

20 Los valores de las variables restantes de la Fórmula Estructural XIV, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

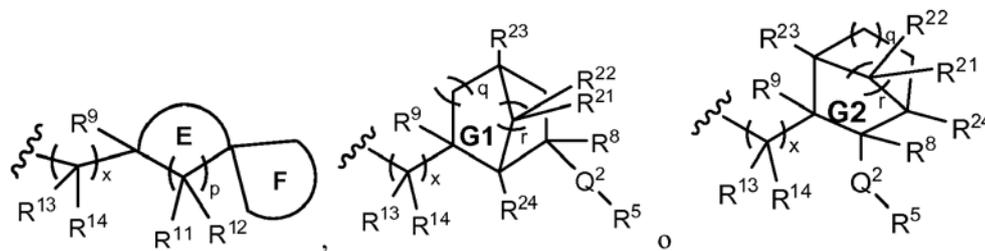
En un cuarto conjunto de variables de Fórmula Estructural XIV, los valores de las variables para la Fórmula Estructural XIV, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA).

25 En otra realización, los compuestos de las Fórmulas Estructurales I-IV y XI-XIV, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son independientemente como se ha descrito anteriormente; y con la condición de que, cuando sea aplicable, si Y^1 es un enlace, entonces R^5 no sea -H, ni un grupo alifático C_1-C_6 sin sustituir. Específicamente, si Y^1 es un enlace, entonces R^5 es un grupo alifático C_1-C_6 sustituido; un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; y un grupo heteroarilo de 5-10 miembros
 30 opcionalmente sustituido. Específicamente, el grupo alifático C_1-C_6 representado por R^5 está sustituido con uno o más casos de J^{C1} , en el que J^{C1} se selecciona independientemente entre: un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente
 35 sustituido; -OR^b; -SR^b; -S(O)R^a; -SO₂R^a; -NR^bR^c; -C(O)R^b; -C(O)OR^b; -OC(O)R^b; -NRC(O)R^b; -C(O)NR^bR^c; -NRC(O)NR^bR^c; -NRC(O)OR^b; -OCONR^bR^c; -C(O)NRCO₂R^b; -NRC(O)NRCO₂R^b; -C(O)NR(OR^b); -SO₂NR^cR^b; -NRSO₂R^b; y -NRSO₂NR^cR^b; u opcionalmente dos J^{C1} y dos J^{D1} , respectivamente, junto con los átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} , y se condensan al anillo respectivo al que están unidos.

40 En otra realización más, los compuestos de las Fórmulas Estructurales IA-IV y XI-XIV, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son independientemente como se ha descrito anteriormente; y con la condición de que, cuando sea aplicable, si Q^2 es un enlace, entonces R^5 no sea -H ni un grupo alifático C_1-C_6 ; y con la condición de que si Q^3 es un enlace, entonces R^5 no sea -H ni un grupo alifático C_1-C_6 . Específicamente, si Q^2 y Q^3 son cada uno e independientemente un enlace, entonces R^5 es un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros
 45 opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. Específicamente, si Q^2 y Q^3 son cada uno e independientemente un enlace, entonces R^5 es un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; o un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido.

50 En otra realización más, los compuestos se representan por la Fórmula Estructural (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que cada una de las variables de las fórmulas son independientemente como se ha descrito anteriormente; y en la que:

55 R^4 es:



El Anillo E es un carbociclo C₄-C₈ no aromático opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A.

El Anillo F es un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}.

Cada uno de los anillos G1 y G2 es independientemente un carbociclo puenteado no aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A.

Q² es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂NR'-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹.

R⁵ es: i) -H; ii) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; iii) un carbociclo C₃-C₇ no aromático opcionalmente sustituido; o iv) un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; un opcionalmente, junto con R y el átomo de nitrógeno al que está unido, forman un heterociclo no aromático de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido. El grupo alquilo representado por R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, un carbociclo C₃-C₇ no aromático opcionalmente sustituido, y un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; en el que cada uno de dichos carbociclos y heterociclos representados por R⁵ y que hacen referencia a los sustituyentes del grupo alquilo C₁-C₆ representado por R⁵ está independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -OC(O)(alquilo C₁-C₄), -C(O)O(alquilo C₁-C₄) y -CO₂H, en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Cada uno de R⁸ y R⁹ es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcóxialquilo C₂-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquilo C₁-C₄)₂.

Cada uno de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ es independientemente -H, halógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcóxialcoxi C₂-C₆; u opcionalmente, R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropano, opcionalmente sustituido con uno o más casos de metilo.

Cada uno de R²¹, R²², R²³ y R²⁴ es independientemente -H, halógeno, -OH, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcóxialcoxi C₂-C₆.

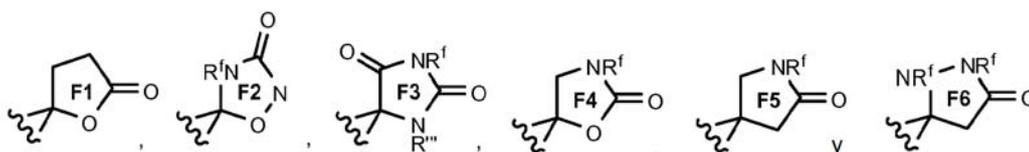
Cada uno de p y q es independientemente 0, 1 o 2.

x es 0, 1 o 2.

r es 1 o 2.

Los valores de las variables restantes de Fórmula Estructural I, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera del primer a decimoquinto conjunto de variables de Fórmula Estructural I.

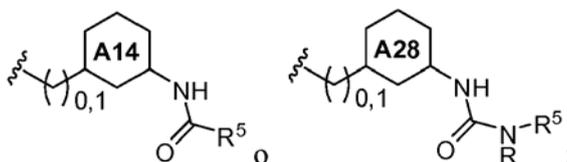
En otra realización más, los compuestos representados por la Fórmula Estructural (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son independientemente como se ha descrito anteriormente en el párrafo anterior; y el anillo F se selecciona entre uno cualquiera de los anillos F1-F6:



; cada uno de los anillos F1-F6 está opcional e independientemente sustituido; y cada R^f es independientemente -H o alquilo C₁-C₆ opcional e independientemente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcóxialcoxi C₂-C₆.

- 5 En otra realización más, los compuestos representados por la Fórmula Estructural (XIA) o (XIB), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son como se ha descrito anteriormente; y el grupo $-[C(R^{13}R^{14})]_x$ -anillo A-Q²-R⁵ es independientemente:



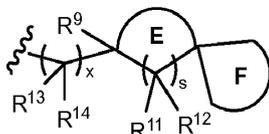
en los que:

- 10 cada uno de los anillos A14 y A28 está opcional e independientemente sustituido adicionalmente; y los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (XIA) y (XIB), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera del primer a decimoprimer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (XIA) y (XIB).

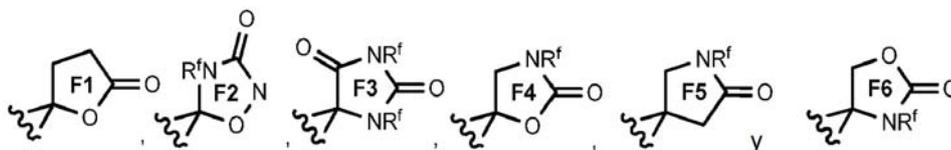
- 15 En otra realización más, los compuestos representados por la Fórmula Estructural (XIA) o (XIB), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son independientemente como se ha descrito anteriormente en el párrafo anterior; y R⁵ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; un carbociclo C₃-C₇ no aromático opcionalmente sustituido; o un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; un opcionalmente, junto con R y el átomo de nitrógeno al que está unido, forman un heterociclo no aromático de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido. Específicamente, R⁵ es un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; un opcionalmente, junto con R y el átomo de nitrógeno al que está unido, forman un heterociclo no aromático de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido.

- 25 En otra realización más, los compuestos se representan por la Fórmula Estructural (IA) o (I), o sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

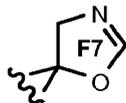
R⁴ es:



- 30 El Anillo E es un carbociclo no aromático C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A.
El Anillo F es un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}. Los ejemplos específicos del anillo F incluyen:



- 35 El ejemplo adicional incluye



- 40 Cada uno de los anillos F1-F7 está opcional e independientemente sustituido. Los sustituyentes ejemplares para el anillo F (incluyendo los anillos F1-F7) incluyen halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y -O(alquilo C₁-C₄).

- 45 R^f es independientemente -H o alquilo C₁-C₆ opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcóxialcoxi C₂-C₆.

R⁹ es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, alcóxialquilo C₂-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, carboxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-

C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, o alcoxialcoxi C₂-C₆.

Cada uno de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ es independientemente -H, halógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcoxialcoxi C₂-C₆.

Opcionalmente, R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropano, opcionalmente sustituido con uno o más casos de metilo.

s es 0, 1 o 2.

x es 0, 1 o 2.

Las variables restantes son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos de variables para las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

En otra realización más, los compuestos se representan por la Fórmula Estructural (I) o (IA), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

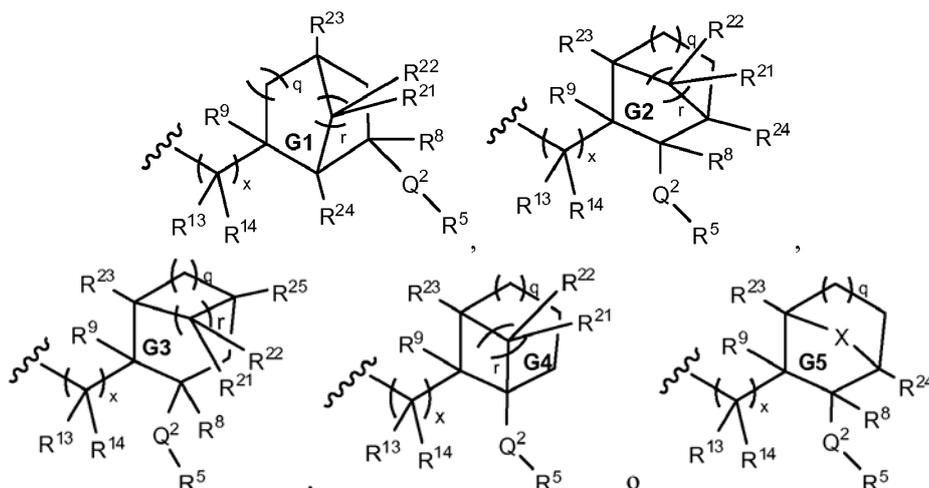
El Anillo E es un carbociclo C₄-C₈ no aromático opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A.

R⁹ es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxialquilo C₂-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquilo C₁-C₄)₂.

Las demás variables son cada una e independientemente como se ha descrito en el párrafo anterior.

En otra realización más, los compuestos se representan por la Fórmula Estructural (IA) o (I), o sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R⁴ es:



Cada uno de los anillos G1-G4 es independientemente un anillo puenteado no aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A.

El Anillo G5 es un anillo puenteado no aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^B.

X es -O-, -S-, o -NR⁹-.

Cada uno de R⁸ y R⁹ es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, alcoxialquilo C₂-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, carboxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, o alcoxialcoxi C₂-C₆.

Cada uno de R¹³ y R¹⁴ es independientemente -H, halógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcoxialcoxi C₂-C₆.

Opcionalmente, R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropano, opcionalmente sustituido con uno o más casos de metilo.

Cada uno de R²¹, R²², R²³, R²⁴, y R²⁵ es independientemente -H, halógeno, -OH, alcoxi C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcoxialcoxi C₂-C₆. Específicamente, cada uno de R²¹, R²², R²³, R²⁴ y R²⁵ es independientemente -H, halógeno, -OH, alcoxi C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más

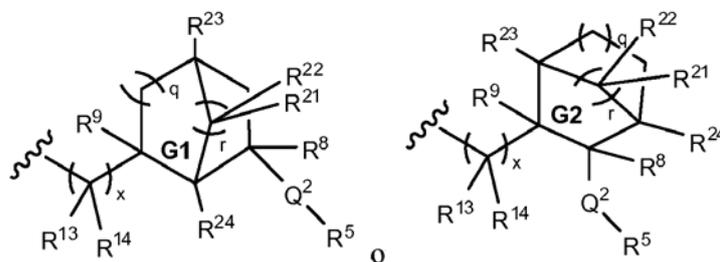
sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -O(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆).

5 R⁹ es -H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, amino, carboxilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcoxialcoxi C₂-C₆. q es 0, 1 o 2; x es 0, 1 o 2; y r es 1 o 2.

10 Las variables restantes son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en cualquier conjunto de variables para las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

En otra realización más, los compuestos se representan por la Fórmula Estructural (IA) o (I), sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que:

15 R⁴ es:



20 en las que los anillos G1 y G2 son cada uno e independientemente un anillo puenteado no aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A.

Cada uno de R⁸ y R⁹ es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxialquilo C₂-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquilo C₁-C₄)₂.

25 Cada uno de R²¹, R²², R²³ y R²⁴ es independientemente -H, halógeno, -OH, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, oxo, amino, carboxilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcoxialcoxi C₂-C₆.

30 Q² es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂NR', -NRSO₂NR', o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Como alternativa Q² es independientemente -O-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -CO₂SO₂-, -P(O)₂O-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Como alternativa Q² es independientemente -O- o -CO₂-.

35 En algunas realizaciones, los anillos E y G (incluyendo G1-G5) están opcional e independientemente sustituidos adicionalmente con uno o más casos de J^A (para carbociclo) o J^B (para heterociclo), en los que cada uno de J^A y J^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -NCO, y Q¹-R⁵, y en los que:

40 Q¹ es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂NR', -NRSO₂NR', o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. e Y¹ es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR', -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR', -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR', -NRCO₂-, -OC(O)NR', -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR', -NRSO₂ o -NRSO₂NR'.

45 Como alternativa: Q¹ es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂NR', -NRSO₂NR', o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. e Y¹ es independientemente -O-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂ o -OC(O)NR-.

En otra realización más, cada uno de Q¹ y Y¹ es independientemente como se ha descrito anteriormente en el párrafo anterior, y:

50 R⁵ es independientemente i) -H; ii) un grupo alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1}; iii) un carbociclo no aromático C₃-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1}; iv) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1}; v) un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{D1} o vi) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{D1}; y

55 cada uno de J^{C1} y J^{D1} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)R^b, -C(O)N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)NHR^c,

$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OCON}(\text{CH}_3)\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCO}_2\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^b$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^b$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^b$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{R}^b$.

En algunas realizaciones específicas, los compuestos se representan por la Fórmula Estructural (IA) o (I), en la que:

R^1 es -H.

R^2 es -H, -CH₃, -CH₂OH, o -NH₂. Específicamente, R^2 es -H, o -CH₂OH.

R^3 es -H, -F, -Cl, alquilo C₁₋₄, o haloalquilo C₁₋₄. Como alternativa, R^3 es -H, -F o -Cl.

Z^1 es -H, -F o -Cl.

Z^2 es -H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y -O(alquilo C₁₋₄).

Z^3 es -H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y -O(alquilo C₁₋₄).

R^5 es: i) -H; ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; iii) un carbociclo C₃₋₇ no aromático opcionalmente sustituido; iv) un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; v) un grupo fenilo opcionalmente sustituido; vi) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; un opcionalmente, junto con R y el átomo de nitrógeno al que está unido, forman un heterociclo no aromático de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido; y

dicho grupo alquilo representado por R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄, -NRCO(alquilo C₁₋₄), -CONR(alquilo C₁₋₄), -NRCO₂(alquilo C₁₋₄), un carbociclo no aromático C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más casos de $\text{J}^{\text{E}1}$, un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de $\text{J}^{\text{E}1}$; y un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más casos de $\text{J}^{\text{E}1}$; y

en la que cada uno de dicho carbociclo, heterociclo, fenilo y heteroarilo representados por R^5 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -OC(O)(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, en la que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄) y alcoxi C₁₋₄.

Las variables restantes, incluyendo R^4 que incluye un anillo espiro representado por los anillos E y F, o un anillo puenteado representado por los anillos G1-G5, son cada uno e independientemente como se describe en una cualquiera de las cuatro realizaciones anteriores.

En otra realización más, los compuestos se presentan por la Fórmula Estructural (IA) o (I), en la que los valores de las variables son cada uno e independientemente como se ha descrito en la realización anterior, excepto:

Z^2 es -H;

Z^3 es -H;

R^5 es independientemente: i) -H o ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -OC(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, carbociclo C₃₋₈ no aromático, un heterociclo no aromático de 4-8 miembros, fenilo, y heteroarilo 5-6 miembros;

en la que cada uno de dichos grupos alquilo a los que se hace referencia en los sustituyentes del grupo alquilo C₁₋₆ representado R^5 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), y alcoxi C₁₋₄; y

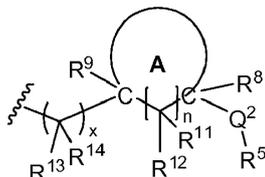
en la que cada uno de dicho carbociclo, fenilo, heterociclo y heteroarilo a los que se hace referencia en los sustituyentes del grupo alquilo C₁₋₆ representador por R^5 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄) y alcoxi C₁₋₄.

En otra realización más, cada uno de los anillos E, G1-G5 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -O(alquilo C₁₋₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -OC(O)(alquilo C₁₋₆), -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)C(O)(alquilo C₁₋₆), y -CO₂R^b; en los que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄) y alcoxi C₁₋₄. Específicamente, cada uno de los anillos E, G1-G5 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o

más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)_2$, $-\text{OCO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$.

En otra realización más, los compuestos se representan por la Fórmula Estructural (IA) o (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R^4 es:



El Anillo A es un carbociclo o heterociclo puenteado no aromático de 5-10 miembros, o el anillo A y R^8 forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo puenteado no aromático de 5-10 miembros, o el anillo A y R^9 forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo puenteado no aromático de 5-10 miembros, o el anillo A y R^{11} forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo puenteado no aromático de 5-10 miembros, en el que cada uno de dicho carbociclo está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A , y en el que cada carbociclo está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B .

R^1 es -H.

R^2 es -H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, o $-\text{NH}_2$. Específicamente, R^2 es -H, o $-\text{CH}_2\text{OH}$.

R^3 es -H, -F, -Cl, alquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-\text{CH}_3$ o $-\text{C}_2\text{H}_5$), o haloalquilo C_{1-4} (por ejemplo, $-\text{CF}_3$). Como alternativa, R^3 es -H, -F o -Cl.

Z^1 es -H, -F o -Cl.

Z^2 es -H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$.

Z^3 es -H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$.

Q^2 es independientemente $-\text{O}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NRC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{NRCO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^a)\text{O}-$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{O}-$, $-\text{CO}_2\text{SO}_2-$, o $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p\text{-Y}^1$.

Y^1 es $-\text{O}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NRC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{NRCO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})\text{O}-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^a)\text{O}-$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{O}-$, o $-\text{CO}_2\text{SO}_2-$.

R^5 es: i) -H; ii) un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido; iii) un carbociclo $\text{C}_3\text{-C}_7$ no aromático opcionalmente sustituido; iv) un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; v) un grupo fenilo opcionalmente sustituido; vi) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; un opcionalmente, junto con R y el átomo de nitrógeno al que está unido, forman un heterociclo no aromático de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido; y

dicho grupo alquilo representado por R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)_2$, $-\text{OCO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{NRCO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{CONR}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{NRCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, un carbociclo no aromático $\text{C}_3\text{-C}_7$ opcionalmente sustituido con uno o más casos de $\text{J}^{\text{E}1}$, un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de $\text{J}^{\text{E}1}$; y un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más casos de $\text{J}^{\text{E}1}$;

en el que cada uno de dicho carbociclo, heterociclo, fenilo y heteroarilo representados por R^5 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ y $-\text{CO}_2\text{H}$, en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)_2$, $-\text{OCO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$.

Cada uno de R^8 y R^9 es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxialquilo $\text{C}_2\text{-C}_4$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, o $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)_2$.

Cada uno de R^{11} , R^{12} , R^{13} , y R^{14} es independientemente -H, halógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$.

Cada uno de J^A y J^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ y $-\text{CO}_2\text{R}^0$; en los que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)_2$, $-\text{OCO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, -

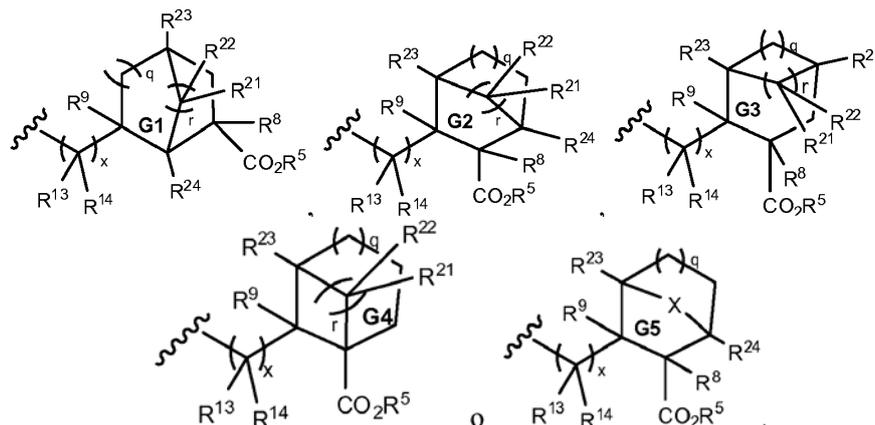
CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.
 n es 0 o 1.
 x es 0 o 1.

- 5 Las variables restantes son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en cualquier conjunto de variables para las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

En otra realización más, los compuestos se representan por la Fórmula Estructural (IA) o (I), o sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

10

R⁴ es:



- 15 Cada uno de los anillos G1-G4 es independientemente un carbociclo puenteado no aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A, y el anillo G5 es un heterociclo puenteado no aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^B.

X es -O-, -S- o -NR^q.

- 20 Cada uno de R²¹, R²², R²³, R²⁴, y R²⁵ es independientemente -H, halógeno, -OH, alcoxi C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -O(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆).

- 25 R⁹ es -H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, amino, carboxilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcoxialcoxi C₂-C₆.

q es 0, 1 o 2.

r es 1 o 2.

- 30 Las variables restantes son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el párrafo anterior.

En otra realización más, los compuestos se representan por la Fórmula Estructural (IA) o (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que las variables son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el párrafo anterior excepto aquellas que se describen a continuación:

35

R¹ es -H.

R² es -H.

R³ es -H, -F, -Cl, alquilo C₁₋₄, o haloalquilo C₁₋₄. Como alternativa, R³ es -H, -F o -Cl.

- 40 Z¹ es -H, -F o -Cl.

Z² es -H.

Z³ es -H.

X es -O-.

R⁵ es -H, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, u fenilo opcionalmente sustituido.

- 45 Cada R⁸ es independientemente -H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxialquilo C₂-C₄, o -O(alquilo C₁-C₄).

Cada uno de R⁹, R¹³, y R¹⁴ es independientemente -H o alquilo C₁-C₄.

Cada uno de R²¹, R²², R²³, R²⁴ y R²⁵ es independientemente -H, halógeno, -OH, alcoxi C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ y -O(alquilo C₁-C₆). Específicamente, cada uno de R²¹, R²², R²³, R²⁴ y R²⁵ es independientemente -H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

50

Cada anillo G1-G5 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $\text{alquilo } C_1-C_4$ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi C_1-C_4 .

5 En otra realización más, los compuestos se representan por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-V (en lo sucesivo en el presente documento la referencia a las Fórmulas Estructurales I-IV incluye las Fórmulas Estructurales I, IA, II, III, IV, V y VI) y XI(A)-XIV (en lo sucesivo en el presente documento la referencia a las Fórmulas Estructurales XI(A)-XIV incluye las Fórmulas Estructurales XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII, y XIV), en las que los valores de las variables en las mismas son independientemente como se ha descrito anteriormente en cualquier realización
10 excepto que R^3 es $\text{alquilo } C_{1-6}$, tales como metilo o etilo.

En otra realización más, los compuestos se representan por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-V y XI(A)-XIV, en las que los valores de las variables en las mismas son independientemente como se ha descrito anteriormente en cualquier realización que se ha descrito anteriormente, excepto que x es 0.

15 En otra realización más, los compuestos se representan por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I, IA, II, VI, XI(A), y XI(B), en las que los valores de las variables en las mismas son independientemente como se ha descrito anteriormente en cualquier realización que se ha descrito anteriormente, excepto que el anillo A está puentado.

20 En otra realización más, los compuestos se representan por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I, IA, II, VI, XI(A), y XI(B), en las que los valores de las variables en las mismas son independientemente como se ha descrito anteriormente en cualquier realización que se ha descrito anteriormente, excepto que Q^2 es independientemente $-C(=NR)-$, $-C(=NR)NR-$, $-NRC(=NR)NR-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$, o $-(CR^6R^7)_pY^1-$; o como alternativa, Q^2 es independientemente $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$, o $-(CR^6R^7)_pY^1-$.

30 En otra realización más, los compuestos se representan por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-V y XI(A)-XIV, en las que los valores de las variables en las mismas son independientemente como se ha descrito anteriormente en cualquier realización que se ha descrito anteriormente, con la condición de que cuando Q^2 es $-O-$ o $-NR-$, entonces el anillo A esté sustituido adicionalmente con J^A diferente de $-H$; y con la condición de que si Q^3 es $-C(O)-$, entonces R^5 sea un grupo alifático C_1-C_6 sustituido; un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-
35 8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En una realización específica, cuando Q^2 es $-O-$ o $-NR-$, entonces el anillo A está sustituido adicionalmente con J^A diferente de $-H$ en la posición geminal con respecto a $-Q^2R^5$.

40 En otra realización más, la presente divulgación se refiere al uso de cualquier compuesto seleccionado entre los compuestos representados en las figuras 3, 4, 5, 6, 7 y 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para cualquiera de los usos que se han descrito anteriormente.

45 En algunas realizaciones, los compuestos se representan por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-V y XI(A)-XIV, y cada una de las variables es independientemente como se representa en los compuestos de las figuras 1-8.

50 En otra realización más, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones, incluyendo diversos conjuntos de variables, para las Fórmulas Estructurales I-V y XI(A)-XIV que se han descrito anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para cualquiera de los usos que se han descrito anteriormente, con la condición de que cuando R^3 es $-Cl$, Z^1 es $-F$, y Z^2 es $-H$, entonces R^4 no sea 2- NH_2 -ciclohexilo.

55 En otra realización más, los compuestos descritos en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para reducir la carga vírica en una muestra biológica (por ejemplo, un cultivo celular infectado) o en seres humanos (por ejemplo, carga vírica pulmonar en un paciente).

60 Las expresiones "afección mediada por el virus de influenza", "infección por influenza" o "influenza", como se usan en el presente documento, se usan de forma intercambiable para referirse a la enfermedad causada por una infección con un virus de influenza.

65 "Gripe" es una enfermedad infecciosa que afecta aves y mamíferos, causada por virus de gripe. Los virus de gripe son virus de ARN de la familia *Orthomyxoviridae*, que comprende cinco géneros; el virus de gripe A, el virus de gripe B, el virus de gripe C, el Isavirus y el Thogotovirus. El género del virus de gripe A tiene una especie, el virus de la gripe A que puede subdividirse en diferentes serotipos en base a la respuesta del anticuerpo a estos virus: H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 y H10N7. El género del virus de gripe B tiene una especie, el virus de la gripe B. La gripe B infecta de manera exclusiva los humanos, y es menos común que la gripe A. El

género de virus de gripe C tiene una especie, el virus de gripe C, que infecta a seres humanos y cerdos y puede causar graves enfermedades y epidemias locales. Sin embargo, el virus de gripe C es menos común que los otros tipos, y normalmente parece causar una enfermedad moderada en niños.

5 En algunas realizaciones de la invención, la influenza o los virus de influenza están asociados al virus de la gripe A o B. En algunas realizaciones, la influenza o los virus de influenza están asociados al virus de la gripe A. En algunas realizaciones específicas de la invención, el virus de la gripe A es H1N1, H2N2, H3N2 o H5N1.

10 En los seres humanos, los síntomas comunes de gripe son escalofríos, fiebre, faringitis, dolor muscular, dolor de cabeza grave, tos, debilidad e incomodidad generalizada. En casos más serios, la gripe causa neumonía, que puede ser fatal, particularmente en niños pequeños y personas de edad avanzada. Aunque frecuentemente se la confunde con un resfrío común, la gripe es una enfermedad mucho más grave y está causada por un tipo completamente diferente de virus. La gripe puede producir náuseas y vómitos, especialmente en niños, pero estos síntomas son más característicos de la gastroenteritis no relacionada, que a veces recibe la denominación de "gripe estomacal" o de "gripe de las 24 horas".

15 Los síntomas de la gripe pueden empezar más bien súbitamente uno o dos días después de la infección. Normalmente, los síntomas son escalofríos o una sensación de escalofrío, pero la fiebre es también común en etapa temprana en la infección, con temperaturas corporales que varían de 38-39 °C (aproximadamente 100-103 °F).
 20 Muchas personas enferman tanto que están confinadas a estar en cama durante varios días, con dolores por todo el cuerpo, que son peores en la espalda y las piernas. <http://en.wikipedia.org/wiki/Influenza> - cite note-Merck-0#cite note-Merck-0 Los síntomas de la gripe pueden incluir: dolores en el cuerpo, especialmente en articulaciones y garganta, extrema sensación de frío y fiebre, fatiga, dolor de cabeza, ojos llorosos irritados, ojos enrojecidos, piel (especialmente la cara), boca, garganta y nariz, dolor abdominal (en niños con gripe B). Los síntomas de la gripe no son específicos, y se superponen con los de muchos agentes patógenos ("enfermedad similar a la gripe").
 25 Normalmente, se necesitan datos de laboratorio para confirmar el diagnóstico.

Las expresiones, "enfermedad", "trastorno" y "afección" pueden usarse aquí de manera intercambiable para referirse a una afección médica o patológica mediada por virus de la gripe.

30 Como se usa en el presente documento, las expresiones "sujeto" y "paciente" se usan de manera intercambiable. Las expresiones "sujeto" y "paciente" se refieren a un animal (por ejemplo, un ave tal como un pollo, codorniz o pavo, o a un mamífero), específicamente un "mamífero" que incluye uno distinto de los primates (por ejemplo, una vaca, cerdo, caballo, oveja, conejo, cobayo, rata, gato, perro y ratón) y un primate (por ejemplo, un mono, chimpancé y un ser humano), y más específicamente un ser humano. En una realización, el sujeto es un animal no humano, tal como un animal de granja (por ejemplo, un caballo, vaca, cerdo u oveja), o una mascota (por ejemplo, un perro, gato, cobayo o conejo). En una realización preferida, el sujeto es un "ser humano".

35 La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos de células o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

40 Como se usa en el presente documento, las expresiones "multiplicidad de la infección" o (MOI) es la relación entre agentes infecciosos (por ejemplo, fago o virus) y dianas de infección (por ejemplo, una célula). Por ejemplo, al hacer referencia a un grupo de células inoculadas con partículas infecciosas de virus, la multiplicidad de la infección o MOI es la relación definida por la cantidad de partículas de virus infecciosas depositadas en un pocillo dividido por la cantidad de células diana presentes en ese pocillo.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibición de la replicación de los virus de influenza" incluye tanto la reducción de la cantidad de la replicación del virus (por ejemplo, la reducción en al menos un 10 %) como la detención completa de la replicación vírica (es decir, una reducción del 100 % en la cantidad de la replicación vírica). En algunas realizaciones, la replicación del virus de influenza se inhibe en al menos un 50 %, al menos un 65 %, al menos un 75 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, o al menos un 95 %.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibición de la replicación de los virus de influenza" incluye tanto la reducción de la cantidad de la replicación del virus (por ejemplo, la reducción en al menos un 10 %) como la detención completa de la replicación vírica (es decir, una reducción del 100 % en la cantidad de la replicación vírica). En algunas realizaciones, la replicación del virus de influenza se inhibe en al menos un 50 %, al menos un 65 %, al menos un 75 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, o al menos un 95 %.

55 La replicación del virus de gripe puede medirse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, puede medirse la carga vírica de influenza en una muestra biológica (por ejemplo, en un cultivo de células infectadas) o en seres humanos (por ejemplo, carga vírica pulmonar en un paciente). Más específicamente, para los ensayos basados en células, en cada caso, se cultivan células *in vitro*, se añade virus al cultivo en presencia o ausencia de un agente de ensayo, y después de un intervalo de tiempo adecuado se evalúa un punto o instante final que depende del virus. Para los ensayos típicos, es posible utilizar MDCK (células de riñón canino Madin-Darby) y la cepa de influenza adaptada para cultivo tisular estándar, A/Puerto Rico/8/34. Un primer tipo de ensayo celular que puede usarse en la invención depende de la muerte de las células diana infectadas, un proceso llamado efecto citopático (CPE), donde la infección vírica causa el agotamiento de los recursos de la célula y la lisis final de la célula. En el primer tipo de ensayo de células, se infecta una baja fracción de células en los pocillos de una placa de microtitulación (típicamente de 1/10 a 1/1000), se permite que el virus pase por varias pasadas de replicación a lo largo de 48-72 horas, después se mide la cantidad de muerte celular usando una disminución en el contenido de

65

ATP celular en comparación con controles no infectados. Un segundo tipo de ensayo celular que puede emplearse en la invención depende de la multiplicación de moléculas de ARN específicas del virus en las células infectadas, midiéndose los niveles de ARN directamente usando el método de hibridación de ADN de cadena ramificada (bDNA). En el segundo tipo de ensayo celular, se infecta inicialmente una baja cantidad de células en pocillos de una placa de microtitulación, se permite que el virus se replique en las células infectadas y se propague a rondas adicionales de células, después se lisan las células y se mide el contenido de ARN vírico. Este ensayo se detiene en etapa temprana, normalmente después de 18-36 horas, mientras la totalidad de las células diana es todavía viable. Se cuantifica el ARN mediante hibridación a sondas de oligonucleótidos específicas fijadas en pocillos de una placa de ensayo, después la amplificación de la señal por hibridación con sondas adicionales ligadas a una enzima indicadora.

Como se usa en el presente documento, las expresiones una "carga vírica (o título)" es una medida de la concentración del virus. El ensayo de titulación puede emplear dilución seriada para obtener información cuantitativa aproximada a partir de un procedimiento analítico que inherentemente únicamente evalúa como positivo o negativo. La carga corresponde al factor de dilución más elevado que todavía permita obtener una lectura positiva; por ejemplo, las lecturas positivas en las primeras 8 diluciones seriadas 2 x se traducen en una carga de 1:256. Un ejemplo específico es la carga vírica. Para determinar la carga, se prepararán varias diluciones, tales como 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , ..., 10^{-8} . La concentración más baja de virus que todavía infecte células, es la carga vírica.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" y similares, se refieren a tratamientos tanto terapéuticos como profilácticos. Por ejemplo, los tratamientos terapéuticos incluyen la reducción o mejora al avance, gravedad y/o duración de las afecciones mediadas por el virus de influenza, o la mejora de uno o más síntomas (específicamente, de uno o más síntomas discernibles) de las afecciones mediadas por el virus de influenza, resultante de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos, tales como un compuesto o composición de la invención). En realizaciones específicas, el tratamiento terapéutico incluye la mejora de al menos un parámetro físico medible de una afección mediada por el virus de influenza. En otras realizaciones, el tratamiento terapéutico incluye la inhibición del avance de una afección mediada por el virus de influenza, ya sea físicamente mediante, por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente mediante, por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico, o mediante ambos. En otras realizaciones, el tratamiento terapéutico incluye la reducción o la estabilización de las infecciones mediadas por el virus de influenza. Pueden usarse fármacos antivíricos en el entorno comunitario para tratar personas que ya tienen gripe para reducir la gravedad de los síntomas y de reducir la cantidad de días que están enfermas.

El término "quimioterapia" se refiere al uso de medicamentos, por ejemplo, de fármacos de moléculas pequeñas (en lugar de "vacunas") para tratar un trastorno o una enfermedad.

Las expresiones "profilaxis" o "uso profiláctico" y "tratamiento profiláctico", como se usan en el presente documento, se refieren a procedimientos médicos o de salud pública cuya finalidad es de la prevenir, en lugar de tratar o curar, una enfermedad. Como se usa en el presente documento, las expresiones "prevenir", "prevención" y similares, se refieren a la reducción del riesgo de desarrollar una afección dada, o la reducción o inhibición de la aparición de dicha afección en un sujeto que no está enfermo, pero que ha estado o puede estar, cerca de una persona con la enfermedad. La expresión "quimioprofilaxis" se refiere al uso de medicamentos, por ejemplo, fármacos de moléculas pequeñas (en lugar de "vacunas") para la prevención de un trastorno o una enfermedad.

Como se usa en el presente documento, uso profiláctico incluye el uso en situaciones en las que se ha detectado una epidemia, para prevenir el contagio o propagación de la infección en lugares donde muchas personas con un elevado riesgo de serias complicaciones de gripe viven en estrecho contacto entre sí (por ejemplo, en una sala de hospital, centro de cuidados, prisión, guardería, etc.). También incluye el uso entre poblaciones que requieren una protección contra la gripe pero que, o bien no reciben protección después de la vacunación (por ejemplo debido a un sistema inmunodeprimido), o cuando la vacuna no está disponible para ellos, o porque no pueden recibir la vacuna debido a los efectos secundarios. También incluye el uso durante las dos semanas después de la vacunación, ya que durante este tiempo la vacuna es todavía ineficaz. El uso puede también incluir tratar una persona que no está enferma con la gripe o del que se considera que no presenta un gran riesgo de complicaciones, para reducir las posibilidades de infectarse con la gripe y de pasarla a una persona de elevado riesgo en estrecho contacto con ella (por ejemplo, personal sanitario, trabajadores de residencias de ancianos, etc.)

De acuerdo con el US CDC, un "brote" de gripe se define como un repentino aumento de enfermedad respiratoria febril aguda (AFRI) que se produce en un periodo de 48 a 72 horas, en un grupo de personas que se hallan en estrecha proximidad entre sí (por ejemplo, en la misma área de un centro de vida asistida, en el mismo hogar, etc.) superior al coeficiente de segundo plano normal, o cuando algún sujeto en la población en la que se efectúan pruebas de análisis da "positivo" para gripe. Un único caso de gripe confirmado mediante cualquier método de prueba se considera como un brote.

Una "agrupación" se define como un grupo de tres o más casos de AFRI que tienen lugar en un periodo de 48 a 72 horas, en un grupo de personas que se hallan en estrecha proximidad entre sí (por ejemplo, en la misma área de un centro de vida asistida, en el mismo hogar, etc.)

Como se usa en el presente documento, las expresiones "caso índice", "caso primario" y "paciente cero", se refieren al paciente inicial en la muestra de población de una investigación epidemiológica. Cuando se usa en términos generales para referirse a tales pacientes en investigaciones epidemiológicas, la expresión no se escribe con letras mayúsculas. Cuando se utiliza la expresión para referirse a una persona específica en lugar del nombre de la persona en un informe sobre una investigación específica, la expresión se escribe en mayúsculas como Paciente Cero. Es frecuente que los científicos deseen establecer el caso índice para determinar cómo se propagó la enfermedad y cuál es el reservorio que contiene la enfermedad entre los brotes. Obsérvese que el caso índice es el primer paciente que indique la existencia de un brote. Es posible hallar casos anteriores, y se los etiqueta como primarios, secundarios, terciarios, etc.

En una realización, los compuestos descritos en el presente documento son para su uso como una medida preventiva para un paciente, específicamente un ser humano, que tiene una predisposición a complicaciones resultantes de una infección por un virus de influenza. La expresión "preventiva", como se usa en el presente documento, como por ejemplo, en uso preventivo, "de forma preventiva", etc., es el uso profiláctico en situaciones en las que un "caso índice" o un "brote" ha sido confirmado, con el fin de prevenir la propagación de la infección en el resto de la comunidad o grupo de población.

En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento son para su uso como medida "preventiva" para miembros de una comunidad o grupo de población, con el fin de prevenir la propagación de la infección.

Como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para suscitar la respuesta biológica deseada. La respuesta biológica deseada consiste en inhibir la replicación del virus de influenza, reducir la cantidad del virus de gripe o reducir o mejorar la gravedad, duración, avance o inicio de una infección por virus de influenza, prevenir el avance de una infección por virus de influenza, prevenir la reaparición, desarrollo, inicio o avance de un síntoma asociado a una infección por virus de influenza, o potenciar o mejorar el efecto o efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia utilizada con las infecciones por influenza. La cantidad precisa de compuesto administrado a un sujeto dependerá del modo de administración, del tipo y gravedad de la infección y de las características del sujeto, tales como su salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a los fármacos. El experto en la técnica será capaz de determinar las dosificaciones apropiadas dependiendo de estos factores, y de otros. Al coadministrarse con otros agentes antiviricos, por ejemplo, al coadministrarse con una medicación antigripal, una "cantidad eficaz" del segundo agente dependerá del tipo de fármaco usado. Se conocen dosificaciones adecuadas para agentes aprobados, y pueden ajustarse por el experto en la técnica según la afección del sujeto, el tipo de afección o afecciones que se tratan y la cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que se está usando. En aquellos casos en los que no se indique expresamente una cantidad, debe suponerse una cantidad eficaz. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a un sujeto en un intervalo de dosis de entre aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal/día para un tratamiento terapéutico o profiláctico.

Generalmente, pueden seleccionarse regímenes de dosificación de acuerdo con una diversidad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de la administración, vía de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la función renal y hepática del sujeto; y el compuesto particular, o sal del mismo, empleado, la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentemente con el compuesto específico empleado, y factores similares ya conocidos en técnica médica. El experto en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de los compuestos descritos en el presente documento para tratar, prevenir, inhibir (por completo o parcialmente) o detener el avance de la enfermedad.

Las dosificaciones de los compuestos descritos en el presente documento pueden variar de entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal/día. Se entiende que la cantidad total por día puede administrarse en una única dosis o puede administrarse en múltiples dosis, tales como dos veces al día (por ejemplo, cada 12 horas), tres veces al día (por ejemplo, cada 8 horas), o cuatro veces al día (por ejemplo, cada 6 horas).

Para el tratamiento terapéutico, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a un paciente, por ejemplo, en 48 horas (o en 40 horas, o menos de 2 días, o menos de 1,5 días, o en 24 horas) de haberse presentado los síntomas (por ejemplo, congestión nasal, dolor de garganta, tos, dolores, fatiga, dolores de cabeza, y escalofríos/sudores). El tratamiento terapéutico puede durar cualquier tiempo adecuado, por ejemplo, durante 5 días, 7 días, 10 días, 14 días, etc. Para el tratamiento profiláctico durante un brote en la comunidad, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a un paciente, por ejemplo, en 2 días de haberse presentado los síntomas en el caso índice, y puede continuarse durante cualquier duración adecuada, por ejemplo, durante 7 días, 10 días, 14 días, 20 días, 28 días, 35 días, 42 días, etc.

Pueden emplearse diversos tipos de métodos de administración, y se describen en detalle a continuación en la

sección titulada "Métodos de Administración".

Terapia de combinación

5 Puede conseguirse una cantidad eficaz empleando un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-V (por ejemplo, las Fórmulas Estructurales I, IA, II, III, IV y V) y XI(A)-XIV (por ejemplo, las Fórmulas Estructurales
10 XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII, y XIV) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato (por ejemplo, hidrato) del mismo en solitario o junto con un agente terapéutico adecuado adicional, por ejemplo, un agente antivírico o una vacuna. Cuando se emplea "terapia de combinación", puede conseguirse una cantidad eficaz usando una primera cantidad
de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-V y XI(A)-XIV, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato (por ejemplo, hidrato) del mismo, y una segunda cantidad de un agente terapéutico adecuado adicional (por ejemplo, un agente antivírico o vacuna).

15 En otra realización, el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-V y XI(A)-XIV, y el agente terapéutico adicional, se administran cada uno en una cantidad eficaz (es decir, cada uno en una cantidad que será terapéuticamente eficaz si se administra en solitario). En otra realización, el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-V y XI(A)-XIV, y el agente terapéutico adicional, se administran cada uno en una cantidad que en solitario no proporciona un efecto terapéutico (una dosis subterapéutica). En otra realización más, el
20 compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-V y XI(A)-XIV puede administrarse en una cantidad eficaz, mientras que el agente terapéutico adicional se administra en una dosis sub-terapéutica. Aún en otra realización, el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-V y XI(A)-XIV puede administrarse en una dosis sub-terapéutica, mientras que el agente terapéutico adicional, por ejemplo, un agente terapéutico contra el cáncer adecuado se administra en una cantidad eficaz.

25 Como se usa en el presente documento, las expresiones "en combinación" o "coadministración" pueden usarse de manera intercambiable para referirse al uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). El uso de las expresiones no restringe el orden en el que las terapias (por ejemplo, los agentes profilácticos y/o terapéuticos) se administran a un sujeto.

30 La coadministración incluye la administración de la primera y segunda cantidades de los compuestos de la coadministración de una manera básicamente simultánea, tal como en una única composición farmacéutica, por ejemplo, una cápsula o comprimido que tiene una relación fija entre las cantidades primera y segunda, o en múltiple
capsulas o comprimidos separados para cada uno. Además, tal coadministración también incluye el uso de cada compuesto de una manera secuencial, en cualquier orden.

35 En una realización, los compuestos y composiciones que se describen en el presente documento son para su uso en terapia de combinación para inhibir la replicación de los virus de la gripe en muestras biológicas o en pacientes, o para tratar o prevenir infecciones por virus de la gripe en pacientes usando los compuestos o composiciones farmacéuticas de una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-V y XI(A)-XIV. Por consiguiente, las composiciones
40 farmacéuticas descritas en el presente documento también incluyen las que comprenden un inhibidor de la replicación del virus de la gripe que se describen en el presente documento junto con un compuesto antivírico que muestra actividad contra el virus de influenza.

45 Los compuestos y composiciones que se describen en el presente documento también son para su uso en quimioterapia de combinación. Estos pueden incluir un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-V y XI(A)-XIV o una combinación de un compuesto o composición que se describe en el presente documento con otro agente antivírico y la vacunación con una vacuna contra la gripe.

50 Cuando la coadministración implica la administración separada de la primera cantidad de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-V y XI(A)-XIV y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional, los compuestos se administran suficientemente cercanos entre sí en el tiempo para tener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el periodo de tiempo entre cada administración que pueda tener como resultado el efecto terapéutico deseado, puede variar entre minutos a horas, y puede determinarse teniendo en cuenta las propiedades de cada compuesto, tal como su potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida en plasma y perfil cinético. Por
55 ejemplo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-V y XI(A)-XIV y el segundo agente terapéutico pueden administrarse en cualquier orden en aproximadamente 24 horas entre sí, en aproximadamente 16 horas entre sí, en aproximadamente 8 horas entre sí, en aproximadamente 4 horas entre sí, en aproximadamente 1 hora entre sí, o en aproximadamente 30 minutos entre sí.

60 Más específicamente, una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico, tal como un compuesto de la invención) puede administrarse antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4
65 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas antes), de forma concomitante con, o posterior a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas después) la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal

como un agente contra el cáncer) a un sujeto.

Se entiende que el método de la coadministración de una primera cantidad de un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-V y XI(A)-XIV y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional pueden dar como resultado un efecto terapéutico potenciado o sinérgico, en el que el efecto combinado es superior al efecto aditivo que resultaría de la administración separada de la primera cantidad del compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-V y XI(A)-XIV y la segunda cantidad del agente terapéutico adicional.

Como se usa en el presente documento, el término "sinérgico" se refiere a una combinación de un compuesto descrito en el presente documento y otra terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) que es más eficaz que los efectos aditivos de las terapias. Un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede permitir el uso de dosis inferiores de una o más de las terapias y/o una administración menos frecuente de las terapias a un sujeto. La capacidad de utilizar dosis inferiores de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) y/o de administrar la terapia con menor frecuencia, puede reducir la toxicidad asociada a la administración de dicha terapia a un sujeto sin reducir la eficacia de dicha terapia en la prevención, gestión o tratamiento de un trastorno. Además, un efecto sinérgico puede tener como resultado una mejor eficacia de los agentes en la prevención, gestión o tratamiento de un trastorno. Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede evitar o reducir los efectos secundarios adversos o indeseados asociados al uso de una cualquiera de las terapias en solitario.

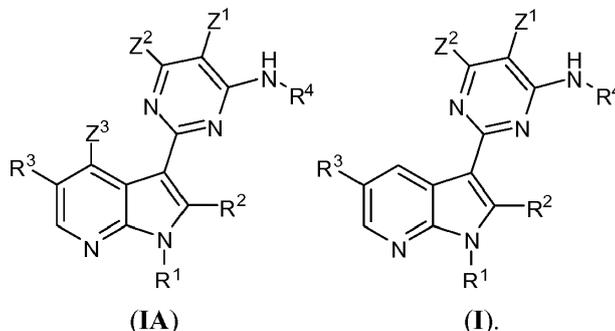
Cuando la terapia de combinación usando los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-V y XI(A)-XIV está combinada con una vacuna contra la gripe, ambos agentes terapéuticos pueden administrarse de manera tal que el periodo de tiempo entre cada administración pueda ser más prolongado (por ejemplo, en días, semanas o meses).

La presencia de un efecto sinérgico puede determinarse usando métodos adecuados para evaluar la interacción de los fármacos. Los métodos adecuados incluyen, por ejemplo, la ecuación Sigmoid-Emax (Holford, N.H.G. y Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), la ecuación de aditividad de Loewe (Loewe, S. y Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) y la ecuación del efecto medio (Chou, T.C. y Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)). Cada una de las ecuaciones a las que se ha hecho referencia anteriormente puede aplicarse con datos experimentales para generar un correspondiente gráfico destinado a ayudar a evaluar los efectos de combinación de fármacos. Los correspondientes gráficos asociados a las ecuaciones a las que se ha hecho referencia son la curva de concentración-efecto, la curva de isoblograma y la curva de índice de combinación, respectivamente.

Los ejemplos específicos que pueden coadministrarse con un compuesto descrito en el presente documento incluyen inhibidores de neuraminidasa, tales como oseltamivir (Tamiflu®) y Zanamivir (Rlenza®), bloqueantes del canal iónico vírico (proteína M2), tal como amantadina (Symmetrel®) y rimantadina (Flumadine®), y los fármacos antivíricos descritos en el documento WO 2003/015798, incluyendo T-705 en desarrollo por Toyama Chemical of Japan. (Véase también, Ruruta y col., Antiviral Research, 82: 95-102 (2009), "T-705 (flavipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections"). En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden coadministrarse con una vacuna contra la influenza tradicional.

Compuestos de la invención

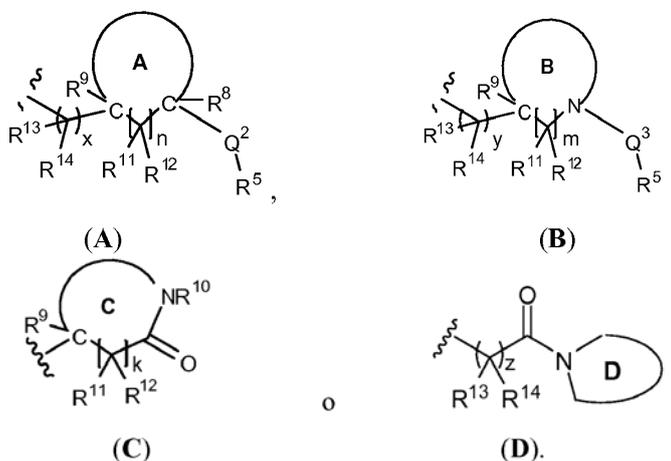
Otro aspecto de la divulgación se refiere generalmente a los compuestos. En una realización, la divulgación se refiere en general a compuestos representados por la Fórmula Estructural (IA) o (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Un primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (I) e (IA) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

R¹ es -H, alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-R" o -C(O)OR". Específicamente, R¹ es -H o S(O)₂-R". Específicamente, R¹ es -H

o -S(O)₂-(fenilo), en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. Más específicamente, el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en -CH₃ y -CF₃ (por ejemplo, en su posición para). Específicamente, R¹ es -H o alquilo C₁₋₆. Específicamente, R¹ es -H.
R⁴ es:



- 10 Rⁿ es independientemente: i) un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcóxialcoxi C₂-C₆; o ii) un grupo carbocíclico C₃-C₆, un grupo heterociclo de 5-6 miembros, o un grupo fenilo, estando cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, nitro, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcóxialquilo C₂-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcóxialcoxi C₂-C₆. Específicamente, Rⁿ es independientemente un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Específicamente, Rⁿ es independientemente un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆.

25 Los valores de Z¹, Z², Z³, Q¹, Q², Q³, Y¹, los anillos A-D, R^a, R, R', R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R^a, R^b, R^c, R^a, J^A, J^B, J^{C1}, J^{D1} y J^{E1}, incluyendo valores específicos y sustituyentes para los mismos, son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I) para los métodos de la invención.

El valor p es independientemente 1, 2, 3 o 4. Específicamente, p es independientemente 1 o 2.

- 30 Cuando los anillos A y B tienen 3-6 miembros, cada uno de n y m es independientemente 0 o 1; y k es independientemente 0, 1 o 2. Como alternativa, cuando los anillos A y B tienen 7-10 miembros, cada uno de n y m es independientemente 0, 1 o 2; y k es independientemente 0, 1 o 2.

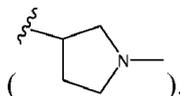
Cada uno de los valores de x e y es independientemente 0, 1 o 2.

- 35 El valor de z es 1 o 2.

Se establece que si Y¹ es un enlace, entonces R⁵ no es -H, ni un grupo alifático C₁-C₆ sin sustituir. Específicamente, si Y¹ es un enlace, entonces R⁵ es un grupo alifático C₁-C₆ sustituido; un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. Específicamente, el grupo alifático C₁-C₆ representado por R⁵ está sustituido con uno o más casos de J^{C1}, en el que J^{C1} se selecciona independientemente entre: un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; -OR^b; -SR^b; -S(O)R^a; -SO₂R^a; -NR^bR^c; -C(O)R^b; -C(O)OR^b; -OC(O)R^b; -NRC(O)R^b; -C(O)NR^bR^c; -NRC(O)NR^bR^c; -NRC(O)OR^b; -OCONR^bR^c; -C(O)NRCO₂R^b; -NRC(O)NRCO₂R^b; -C(O)NR(OR^b); -SO₂N(R)R^b; -NRSO₂R^b; y -NRSO₂NRR^b; u opcionalmente dos J^{C1} y dos J^{D1}, respectivamente, junto con los átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}, y se condensan al anillo respectivo al que están unidos.

Se establece que si Q^2 y Q^3 son cada uno e independientemente un enlace, entonces R^5 es un carbociclo C_3 - C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. Específicamente, si Q^2 y Q^3 son cada uno e independientemente un enlace, entonces R^5 es un carbociclo C_3 - C_8 no aromático opcionalmente sustituido; o un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido.

Como alternativa, se establece que si los anillos A y B tienen cada uno e independientemente 5 o 6 miembros, R^1 y R^2 son ambos -H, R^3 es -Cl, Z^2 es -H, y Z^1 es -F, entonces Q^2 - R^5 y Q^3 - R^5 , respectivamente, no son -H; y se establece que el resto del anillo B- Q^3 -R no es N-metil-3-pirrolidinilo



Un segundo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

R^2 es -H o - CH_3 .

R^3 es -H, -Cl, -F, -Br, -CN, - CF_3 , -O(alquilo C_1 - C_4), -OH, - NH_2 , -NH(alquilo C_1 - C_4), o -N(alquilo C_1 - C_4) $_2$.

R^4 se selecciona entre las fórmulas A-D que se han representado anteriormente.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un tercer subconjunto de variables de Fórmula Estructural I para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

R^2 es -H o - CH_3 .

R^3 es -H, -F, -Cl, - CF_3 , - NH_2 , -NH(CH_3) o -N(CH_3) $_2$.

R^4 se selecciona entre las fórmulas A-D que se han representado anteriormente.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un cuarto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

R^2 es -H o - CH_3 .

R^3 es -H, -F o -Cl.

R^4 se selecciona entre las fórmulas A-D que se han representado anteriormente.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I), incluyendo los valores específicos, son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un quinto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

R^2 es -H.

R^3 es -H o -Cl.

R^4 se selecciona entre las fórmulas A-D que se han representado anteriormente.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un sexto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Cada uno de R^2 , R^3 y R^4 es independientemente como se ha descrito en el primer subconjunto, el segundo subconjunto, el tercer subconjunto, el cuarto subconjunto o el quinto subconjunto, de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Z^1 es -H, alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -F, -Cl, -CN, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₆), o -CON(alquilo C₁-C₆)₂; y Z^2 es -H, alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), o -N(alquilo C₁-C₆)₂; en el que cada uno de dichos grupos alquilo (por ejemplo, representados por alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -CO₂(alquilo C₁-C₆), -NH(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)₂) está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un séptimo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Cada uno de R^2 , R^3 y R^4 es independientemente como se ha descrito en el primer subconjunto, el segundo subconjunto, el tercer subconjunto, el cuarto subconjunto o el quinto subconjunto, de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Z^1 es -H, -F, -Cl, -CF₃, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), o -CN; y Z^2 es -H, alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), o -N(alquilo C₁-C₆)₂, en el que cada uno de dichos grupos alquilo (por ejemplo, representados por alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -NH(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)₂) está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer subconjunto de variables.

Un octavo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Cada uno de R^2 , R^3 y R^4 es independientemente como se ha descrito en el primer subconjunto, el segundo subconjunto, el tercer subconjunto, el cuarto subconjunto o el quinto subconjunto, de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Z^1 es -H, -F, -Cl, haloalquilo C₁-C₄ (por ejemplo, -CF₃), alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄) o -CN.

Z^2 es -H o un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer subconjunto de variables.

Un noveno subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Cada uno de R^2 , R^3 y R^4 es independientemente como se ha descrito en el primer subconjunto, el segundo subconjunto, el tercer subconjunto, el cuarto subconjunto o el quinto subconjunto, de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Z^1 es -H, -F, -Cl, -CF₃, -CH₃ o -CN.

Z^2 es -H o un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

En un décimo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I) para los compuestos descritos en el presente documento, las variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I), incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer, segundo, tercero, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo o noveno subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I); y cuando se aplicable:

cada R^* independientemente es: i) -H; ii) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

- seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₁(alquilo C₁-C₄), y alcoxi C₁-C₄; o iii) un anillo carbocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, y alquilo C₁-C₆, en el que cada alquilo está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), y alcoxi C₁-C₄; y
- 10 cada uno de R y R' es independientemente -H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, y -O(alquilo C₁-C₆); u opcionalmente R', junto con R⁵ y el átomo de nitrógeno a los que están unidos, forma un anillo heterocíclico no aromático de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{D1}; y
- 15 R" es independientemente un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆.

En un decimoprimer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I) para los compuestos descritos en el presente documento, las variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I), incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto sexto, séptimo, octavo, noveno o décimo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I); y cuando sea aplicable:

- 25 con la condición de que si Y¹ es un enlace, entonces R⁵ sea un grupo alifático C₁-C₆ sustituido; un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; y
- 30 con la condición de que si Q² y Q³ son cada uno e independientemente un enlace, entonces R⁵ sea un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido.

En un decimosegundo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I) para los compuestos descritos en el presente documento, las variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I), incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente para el decimoprimer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I); y el grupo alifático C₁-C₆ representado por R⁵, cuando Y¹ es un enlace, está sustituido con uno o más casos de J^{C1}, en el que J^{C1} se selecciona independientemente entre: un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; -OR^b; -SR^b; -S(O)R^a; -SO₂R^a; -NR^bR^c; -C(O)R^b; -C(O)OR^b; -OC(O)R^b; -NRC(O)R^b; -C(O)NR^bR^c; -NRC(O)NR^bR^c; -NRC(O)OR^b; -OCONR^bR^c; -C(O)NRCO₂R^b; -NRC(O)NRCO₂R^b; -C(O)NR(OR^b); -SO₂NR^cR^b; -NRSO₂R^b; y -NRSO₂NR^cR^b; u opcionalmente dos J^{C1} y dos J^{D1}, respectivamente, junto con los átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}, y se condensan al anillo respectivo al que están unidos.

Un decimoterter subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I) es como se indica a continuación:

- 50 Cada uno de J^A y J^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, y Q¹-R⁵; u opcionalmente dos J^A y dos J^B, respectivamente, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}, y se condensan al anillo al que están unidos.
- 55 Q¹ es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR^a-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR^a-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR^a-, -NRCO₂-, -OC(O)NR^a-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR^a-, -NRSO₂-, o -NRSO₂NR^a-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-.
- 60 Cada uno de J^{C1} y J^{D1} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NRC(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, -NRC(O)NR^bR^c, -NRC(O)OR^b, -OCONR^bR^c, -C(O)NRCO₂R^b, -NRC(O)NRC(O)OR^b, -C(O)NR(OR^b), -SO₂NR^cR^b, -NRSO₂R^b, y -NRSO₂NR^cR^b, un opcionalmente, dos J^{C1} y dos J^{D1}, respectivamente, junto con los átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}, y se condensan al anillo respectivo al que están unidos.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer, segundo, tercero, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno, décimo, decimoprimer, decimosegundo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

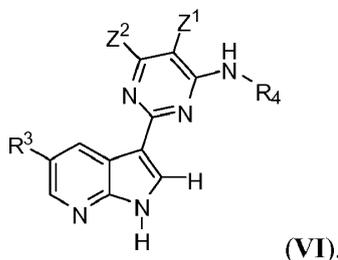
En un decimocuarto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I), los valores de las variables son independientemente como se ha descrito anteriormente en el decimoséptimo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

5 En un decimoquinto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I), los valores de las variables son independientemente como se ha descrito anteriormente en el decimoctavo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

10 En un decimosexto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I), los valores de las variables son independientemente como se ha descrito anteriormente en el decimonoveno conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

15 En algunas realizaciones, los compuestos se representan por la Fórmula Estructural (IA) o (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^1 es -H o alquilo C_{1-6} , y en la que los valores de las variables restantes son independientemente como se ha descrito anteriormente en uno cualquier de los subconjuntos de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

20 En otra realización, la divulgación se refiere en general a compuestos representados por la Fórmula Estructural VI, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



25 Un primer subconjunto de variables de Fórmula Estructural VI para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

30 Z^1 es -H, alquilo C_{1-6} , -O(alquilo C_{1-6}), -F, -Cl, -CN, -CO₂H, -CO₂(alquilo C_{1-6}), -CONH₂, -CONH(alquilo C_{1-6}), o -CON(alquilo C_{1-6})₂, en el que cada uno de dichos grupos alquilo (por ejemplo, representados por alquilo C_{1-6} , -O(alquilo C_{1-6}), -CO₂(alquilo C_{1-6}), -CONH(alquilo C_{1-6}), y -CON(alquilo C_{1-6})₂) está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-4} , -NH₂, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})₂, -OCO(alquilo C_{1-4}), -CO(alquilo C_{1-4}), -CO₂H, -CO₂(alquilo C_{1-4}) y alcoxi C_{1-4} .

35 Z^2 es -H, alquilo C_{1-6} , -O(alquilo C_{1-6}), -NH₂, -NH(alquilo C_{1-6}), o -N(alquilo C_{1-6})₂, en el que cada uno de dichos grupos alquilo (por ejemplo, representados por alquilo C_{1-6} , -O(alquilo C_{1-6}), -NH(alquilo C_{1-6}), y -N(alquilo C_{1-6})₂) está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-4} , -NH₂, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})₂, -OCO(alquilo C_{1-4}), -CO(alquilo C_{1-4}), -CO₂H, -CO₂(alquilo C_{1-4}) y alcoxi C_{1-4} .

40 Los valores de las variables restantes de la Fórmula Estructural VI, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un segundo subconjunto de variables de Fórmula Estructural VI para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

45 Z^1 es -H, alquilo C_{1-6} , -O(alquilo C_{1-6}), -F, -Cl, -CN, -CO₂H, -CO₂(alquilo C_{1-6}), -CONH₂, -CONH(alquilo C_{1-6}), o -CON(alquilo C_{1-6})₂, en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-4} , -NH₂, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})₂, -OCO(alquilo C_{1-4}), -CO(alquilo C_{1-4}), -CO₂H, -CO₂(alquilo C_{1-4}) y alcoxi C_{1-4} .

50 Z^2 es -H, alquilo C_{1-6} , -O(alquilo C_{1-6}), -NH₂, -NH(alquilo C_{1-6}), o -N(alquilo C_{1-6})₂; en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-4} , -NH₂, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})₂, -OCO(alquilo C_{1-4}), -CO(alquilo C_{1-4}), -CO₂H, -CO₂(alquilo C_{1-4}) y alcoxi C_{1-4} .

55 R^3 es -H, -Cl, -F, -Br, -CN, -CF₃, -O(alquilo C_{1-4}), -OH, -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}) o -N(alquilo C_{1-4})₂.

Los valores de las variables restantes de la Fórmula Estructural VI, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer subconjunto de

variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un tercer subconjunto de variables de Fórmula Estructural VI para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

5 Z^1 es -H, alquilo C_1-C_6 , -O(alquilo C_1-C_6), -F, -Cl, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_6), $-CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C_1-C_6), o $-CON$ (alquilo C_1-C_6)₂, en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6)₂, $-OCO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4 .

10 Z^2 es -H, alquilo C_1-C_6 , -O(alquilo C_1-C_6), $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), o $-N$ (alquilo C_1-C_6)₂; en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6)₂, $-OCO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4 .

15 R^3 es -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ o $-N(CH_3)_2$. Específicamente, R^3 es -H, -Cl o -F. Específicamente, R^3 es Cl.

Los valores de las variables restantes de la Fórmula Estructural VI, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

En un cuarto subconjunto de variables de Fórmula Estructural VI para los compuestos descritos en el presente documento, los valores de las variables para la Fórmula Estructural VI, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

En un quinto subconjunto de variables de Fórmula Estructural VI para los compuestos descritos en el presente documento, los valores de las variables para la Fórmula Estructural VI, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer, segundo, tercer o cuarto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I); y cuando sea aplicable:

con la condición de que si Q^2-R^5 es $-OR^5$ o $-NR^5$, entonces el anillo A esté sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A distintos de -H; y

35 con la condición de que si Q^3 es $-C(O)-$, entonces R^5 sea un grupo alifático C_1-C_6 sustituido; un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido.

En un sexto subconjunto de variables de Fórmula Estructural VI para los compuestos descritos en el presente documento, los valores de las variables para la Fórmula Estructural VI, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el quinto subconjunto; y el grupo alifático C_1-C_6 representado por R^5 , cuando Q^3 es $-C(O)-$, está sustituido con uno o más casos de J^{C1} , en el que J^{C1} se selecciona independientemente entre: un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRCO_2R^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NRSO_2R^b$, y $-NRSO_2NR^bR^c$; u opcionalmente dos J^{C1} y dos J^{D1} , respectivamente, junto con los átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} , y condensados al anillo respectivo al que están unidos.

En un séptimo subconjunto de variables de Fórmula Estructural VI para los compuestos descritos en el presente documento, los valores de las variables para la Fórmula Estructural VI, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer, segundo, tercero o cuarto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I); y cuando sea aplicable:

con la condición de que si Y^1 es un enlace, entonces R^5 sea un grupo alifático C_1-C_6 sustituido; un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; y

60 con la condición de que si Q^2 y Q^3 son cada uno e independientemente un enlace, entonces R^5 sea un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido.

En un octavo subconjunto de variables de Fórmula Estructural VI para los compuestos descritos en el presente

documento, los valores de las variables para la Fórmula Estructural VI, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el séptimo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I); y

5 el grupo alifático C₁-C₆ representado por R⁵, cuando Y¹ es un enlace, está sustituido con uno o más casos de J^{C1}, en el que J^{C1} se selecciona independientemente entre: un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; -OR^b; -SR^b; -S(O)R^a; -SO₂R^a; -NR^bR^c; -C(O)R^b; -C(O)OR^b; -OC(O)R^b; -NRC(O)R^b; -C(O)NR^bR^c; -NRC(O)NR^bR^c; -NRC(O)OR^b; -OCONR^bR^c; -C(O)NRCO₂R^b; -NRC(O)NRCO₂R^b; -C(O)NR(OR^b); -SO₂NR^cR^b; -NRSO₂R^b; y -NRSO₂NR^cR^b; u opcionalmente dos J^{C1} y dos J^{D1}, respectivamente, junto con los átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}, y se condensan al anillo respectivo al que están unidos.

15 En un noveno subconjunto de variables de Fórmula Estructural VI para los compuestos descritos en el presente documento, los valores de las variables para la Fórmula Estructural VI, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer, segundo, tercer o cuarto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I); y cuando sea aplicable:

20 con la condición de que si Q²-R⁵ es -OR⁵ o -NR⁵R⁵, entonces el anillo A esté sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A distintos de -H;

con la condición de que si Q³ es -C(O)-, entonces R⁵ sea un grupo alifático C₁-C₆ sustituido; un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

25 con la condición de que si Y¹ es un enlace, entonces R⁵ sea un grupo alifático C₁-C₆ sustituido; un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; y

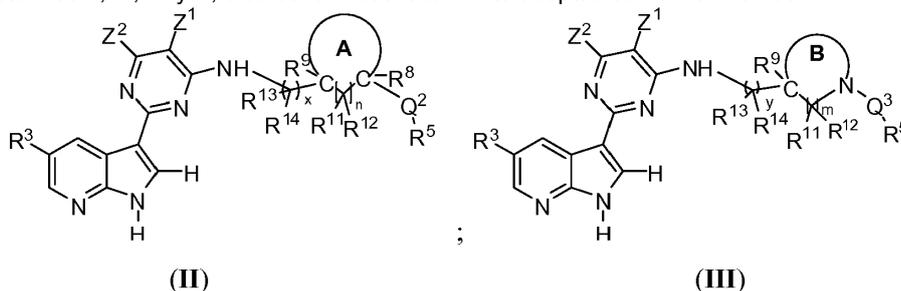
30 con la condición de que si Q² y Q³ son cada uno e independientemente un enlace, entonces R⁵ sea un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido.

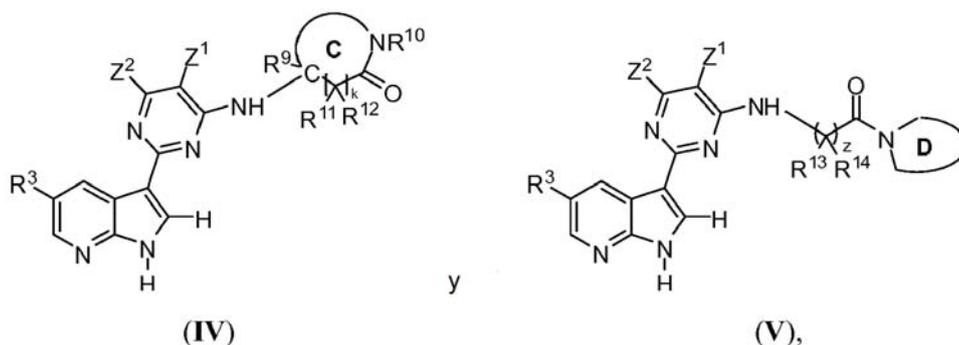
35 En un décimo subconjunto de variables de Fórmula Estructural VI para los compuestos descritos en el presente documento, los valores de las variables para la Fórmula Estructural VI, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el noveno subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I); y

40 cuando Q³ es -C(O)-, o Y¹ es un enlace, el grupo alifático C₁-C₆ representado por R⁵ está sustituido con uno o más casos de J^{C1}, en el que J^{C1} se selecciona independientemente entre: un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; -OR^b; -SR^b; -S(O)R^a; -SO₂R^a; -NR^bR^c; -C(O)R^b; -C(O)OR^b; -OC(O)R^b; -NRC(O)R^b; -C(O)NR^bR^c; -NRC(O)NR^bR^c; -NRC(O)OR^b; -OCONR^bR^c; -C(O)NRCO₂R^b; -NRC(O)NRCO₂R^b; -C(O)NR(OR^b); -SO₂NR^cR^b; -NRSO₂R^b; y -NRSO₂NR^cR^b; u opcionalmente dos J^{C1} y dos J^{D1}, respectivamente, junto con los átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}, y se condensan al anillo respectivo al que están unidos.

50 En un decimoprimer subconjunto de variables de Fórmula Estructural VI, los valores de las variables para la Fórmula Estructural VI, incluyendo los valores específicos, son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el decimotercer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

55 En otra realización, la divulgación se refiere en general a compuestos representados por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales II, III, IV y V, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:





Un primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II, III, IV y V para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Cada Q^2 es independientemente $-O-$, $-S-$, $-NR'$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2NR'$, $-NRSO_2NR'$, o $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Cada Q^3 es independientemente $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR'$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'$, $-C(O)NRC(O)O-$, o $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Z^1 es $-H$, $-F$, $-Cl$, haloalquilo C_1-C_4 (por ejemplo, $-CF_3$), alquilo C_1-C_4 , $-O$ (alquilo C_1-C_4) o $-CN$. Z^2 es $-H$, alquilo C_1-C_6 , $-O$ (alquilo C_1-C_6), $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), o $-N$ (alquilo C_1-C_6)₂, en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6)₂, $-OCO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4 .

R^3 es $-H$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-CN$, $-CF_3$, $-O$ (alquilo C_1-C_4), $-OH$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4) o $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂. Específicamente, R^3 es $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ o $-N(CH_3)_2$. Específicamente, R^3 es $-H$, $-Cl$ o $-F$. Específicamente, R^3 es $-Cl$.

Cada R y R' es independientemente $-H$ o alquilo C_1-C_6 .

Las definiciones de los anillos A-D de las fórmulas II-V, incluyendo las variables específicas, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I), en las que cada uno de los anillos A-D es independientemente un anillo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un segundo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II, III, IV y V para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Z^1 es $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, $-CH_3$ o $-CN$.

Z^2 es $-H$ o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6)₂, $-OCO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4 .

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos y las condiciones, son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V.

Un tercer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II, III, IV y V para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Z^1 es $-H$, $-F$ o $-CN$.

Z^2 es $-H$ o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6)₂, $-OCO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4 .

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V.

Un cuarto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II, III, IV y V para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Z^1 es -H, -F o -CN.

Z^2 es -H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6)₂, $-OCO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4 .

R^3 es -H, -Cl o -F.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V.

Un quinto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II, III, IV y V para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Z^1 es -H, -F o -CN.

Z^2 es -H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6)₂, $-OCO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4 .

R^3 es -H, -Cl, -F, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$.

Cada uno de R^6 y R^7 es independientemente -H o $-CH_3$, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.

Cada R^8 es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxialquilo C_2-C_4 , $-O$ (alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4) o $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂.

Cada R^9 es independientemente -H o $-CH_3$.

Cada uno de R^{11} y R^{12} es independientemente -H o $-CH_3$.

Cada uno de R^{13} y R^{14} es independientemente -H o $-CH_3$, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V.

Un sexto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II, III, IV y V para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Z^1 es -H, -F o -CN.

Z^2 es -H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6)₂, $-OCO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4 .

R^3 es -H, -Cl o -F.

Cada uno de R^6 y R^7 es independientemente -H o $-CH_3$, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.

Cada R^8 es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxialquilo C_2-C_4 , $-O$ (alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4) o $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂.

Cada R^9 es independientemente -H o $-CH_3$.

Cada uno de R^{11} y R^{12} es independientemente -H o $-CH_3$.

Cada uno de R^{13} y R^{14} es independientemente -H o $-CH_3$, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V.

En un séptimo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V para los compuestos descritos en el presente documento, los valores para las variables, excepto para R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} , de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer, segundo, tercer o cuarto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Cada uno de R^6 y R^7 es independientemente -H o -alquilo C_1-C_4 , o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.

Cada R^8 es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxialquilo C_2-C_4 , $-O$ (alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4) o $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂.

Cada R^9 es independientemente -H o -alquilo C_1-C_4 .

Cada uno de R^{11} y R^{12} es independientemente -H o -alquilo C_1-C_4 .

Cada uno de R^{13} y R^{14} es independientemente -H o -alquilo C_1-C_4 , o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano

En un octavo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V para los compuestos descritos en el presente documento, los valores para las variables de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

En un noveno subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V para los compuestos descritos en el presente documento, los valores para las variables de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer, segundo, tercero, cuarto, quinto, sexto, séptimo u octavo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V; y cuando sea aplicable:

con la condición de que si Q^2-R^5 es $-OR^5$ o $-NR'R^5$, entonces el anillo A esté sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A distintos de -H; y

con la condición de que si Q^3 es $-C(O)-$, entonces R^5 sea un grupo alifático C_1-C_6 sustituido; un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido.

En un décimo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V para los compuestos descritos en el presente documento, los valores para las variables de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente para el noveno subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V; y cuando sea aplicable:

cuando Q^3 es $-C(O)-$, el grupo alifático C_1-C_6 representado por R^5 está sustituido con uno o más casos de J^{C1} , en el que J^{C1} se selecciona independientemente entre: un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; y $-NRSO_2NR^cR^b$; u opcionalmente dos J^{C1} y dos J^{D1} , respectivamente, junto con los átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} , y se condensan al anillo respectivo al que están unidos.

En un decimoprimer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V para los compuestos descritos en el presente documento, los valores para las variables de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer, segundo, tercero, cuarto, quinto, sexto, séptimo u octavo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V; y cuando sea aplicable:

con la condición de que si Y^1 es un enlace, entonces R^5 sea un grupo alifático C_1-C_6 sustituido; un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; y

con la condición de que si Q^2 y Q^3 son cada uno e independientemente un enlace, entonces R^5 sea un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido.

En un decimosegundo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V para los compuestos descritos en el presente documento, los valores para las variables de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente para el decimoprimer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V; y cuando sea aplicable:

cuando Y^1 es un enlace, el grupo alifático C_1-C_6 representado por R^5 está sustituido con uno o más casos de J^{C1} , en el que J^{C1} se selecciona independientemente entre: un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; y $-NRSO_2NR^cR^b$; u opcionalmente dos J^{C1} y dos J^{D1} , respectivamente, junto con los átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos

de J^{E1} , y se condensan al anillo respectivo al que están unidos.

En un decimotercer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V para los compuestos descritos en el presente documento, los valores para las variables de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer, segundo, tercero, cuarto, quinto, sexto, séptimo u octavo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V; y cuando sea aplicable:

con la condición de que si Q^2-R^5 es $-OR^5$ o $-NR^5$, entonces el anillo A esté sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A distintos de $-H$;

con la condición de que si Q^3 es $-C(O)-$, entonces R^5 sea un grupo alifático C_1-C_6 sustituido; un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido.

Con la condición de que si Y^1 es un enlace, entonces R^5 sea un grupo alifático C_1-C_6 sustituido; un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; y

con la condición de que si Q^2 y Q^3 son cada uno e independientemente un enlace, entonces R^5 sea un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido.

En un decimocuarto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V para los compuestos descritos en el presente documento, los valores para las variables de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente para el decimotercer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V; y cuando sea aplicable:

cuando Q^3 es $-C(O)-$, o Y^1 es un enlace, el grupo alifático C_1-C_6 representado por R^5 está sustituido con uno o más casos de J^{C1} , en el que J^{C1} se selecciona independientemente entre: un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; y $-NRSO_2NR^cR^b$; u opcionalmente dos J^{C1} y dos J^{D1} , respectivamente, junto con los átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} , y se condensan al anillo respectivo al que están unidos.

Un decimoquinto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V es como se indica a continuación:

Cada uno de J^A y J^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, y Q^1-R^5 ; u opcionalmente dos J^A y dos J^B , respectivamente, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} , y se condensan al anillo al que están unidos.

Q^1 es independientemente un enlace, $-O-$, $-S-$, $-NR-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, o $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Q^2 es independientemente un enlace, $-O-$, $-S-$, $-NR-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, o $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Q^3 es independientemente un enlace, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-C(O)NRC(O)O-$ o $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

R^5 es: i) $-H$; ii) un grupo alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1} ; iii) un carbociclo C_3-C_8 no aromático, o un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^{C1} ; o iv) un heterociclo no aromático de 4-8 miembros, o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más casos de J^{D1} .

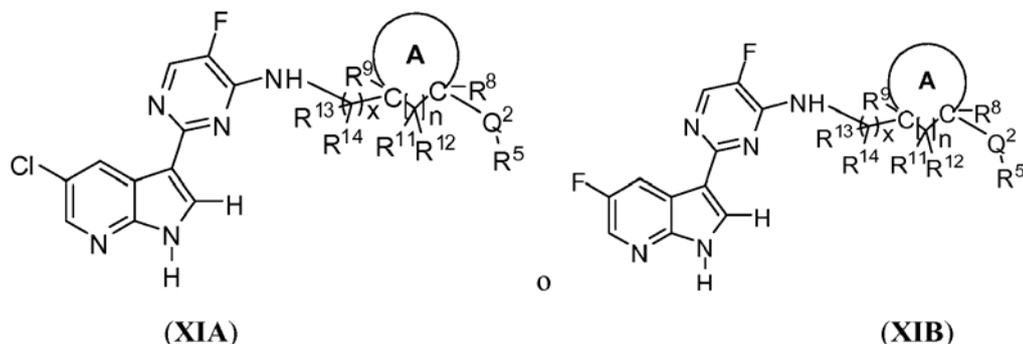
Cada uno de J^{C1} y J^{D1} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, R^a , $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, y $-NRSO_2NR^cR^b$, un opcionalmente, dos J^{C1} y dos J^{D1} , respectivamente, junto con los átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} , y se condensan al anillo respectivo al que están unidos.

El Anillo A es un carbociclo no aromático C_3-C_8 opcional e independientemente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A .

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales II-V, incluyendo los valores específicos, y las

condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno, décimo, decimoprimer, decimosegundo, decimoterter o decimocuarto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V.

- 5 En otra realización, la divulgación se refiere en general a compuestos de Fórmula Estructural XI(A) o XI(B), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



- 10 Un primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Cada Q^2 es independientemente $-O-$, $-S-$, $-NR'$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR'$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR'$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR'$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2NR'$, o $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

15 El Anillo A es un anillo carbocíclico no aromático de 5-7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$, $-O$ (alquilo C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ (alquilo C_1-C_6), $-C(O)N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$, $-C(O)$ (alquilo C_1-C_6), $-OC(O)$ (alquilo C_1-C_6), $-NHC(O)$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6) $C(O)$ (alquilo C_1-C_6), y $-CO_2R^p$; en el que cada uno de dichos grupos alquilo y alqueno está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$, $-OCO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4 . Específicamente, el anillo A es un anillo carbocíclico no aromático de 5-7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-O$ (alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquilo C_1-C_4) $_2$, $-C(O)$ (alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$, y $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4), en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$, $-OCO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4 . Específicamente, el anillo A es un anillo carbocíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_2), $-NH$ (alquilo C_1-C_2) $_2$, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , hidroxialquilo C_1-C_2 , alcoxialquilo C_2-C_4 , alcoxi C_1-C_2 , hidroxialcoxi C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , alcoxialcoxi C_2-C_4 , $-CO_2H$ y $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4).

20 Cada uno de R^6 y R^7 es independientemente $-H$ o $-CH_3$, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.

Cada R^8 es independientemente $-H$, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxialquilo C_2-C_4 , $-O$ (alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), o $-N$ (alquilo C_1-C_4) $_2$.

Cada R^9 es independientemente $-H$ o $-CH_3$.

35 Cada uno de R^{11} y R^{12} es independientemente $-H$ o $-CH_3$.

Cada uno de R^{13} y R^{14} es independientemente $-H$ o $-CH_3$, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.

Cada R y R' es independientemente $-H$ o alquilo C_1-C_6 .

40 Con la condición de que si Q^2-R^5 es $-OR^5$ o $-NR'R^5$, entonces el anillo A esté sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A distintos de $-H$.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

- 50 Un segundo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Los valores del Anillo A, Q^2 , R , R' , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} , incluyendo los valores específicos, y las

condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B).

La variable x es 0 o 1 y la variable n es 0 o 1.

- 5 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) o XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B).

10 Un tercer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Los valores del Anillo A, R, R', R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x y n, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el segundo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B).

- 15 Q² es -O-, -NR'-, -CO-, -CO₂-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OCONR'-, -NRSO₂-, -SO₂NR'-, o - (CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Específicamente, Q² es -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH₃)-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH₃)C(O)NR'-, -NHCO₂-, -N(CH₃)CO₂-, -OC(O)NR'-, -NHSO₂-, -N(CH₃)SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂N(CH₃)-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-.

- 20 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

25 Un cuarto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Los valores del Anillo A, Q², R, R', R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x y n, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el tercer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B)

- 30 R⁵ es independientemente i) -H; ii) un grupo alifático C₁-C₆ (por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1}; iii) un carbociclo no aromático C₃-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1}; iv) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1}; v) un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{D1} o vi) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{D1}.

- 35 Cada J^{C1} y J^{D1} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a-, -SO₂R^a-, -NHR^c-, -C(O)R^b-, -C(O)OR^b-, -OC(O)R^b-, -NHC(O)R^b-, -C(O)NHR^c-, -NHC(O)NHR^c-, -NHC(O)OR^b-, -OCONHR^c-, -NHC(O)NHC(O)OR^b-, -N(CH₃)R^c-, -N(CH₃)C(O)R^b-, -C(O)N(CH₃)R^c-, -N(CH₃)C(O)NHR^c-, -N(CH₃)C(O)OR^b-, -OCON(CH₃)R^c-, -C(O)NHCO₂R^b-, -C(O)N(CH₃)CO₂R^b-, -N(CH₃)C(O)NHC(O)OR^b-, -NHSO₂R^b-, -SO₂NHR^b-, -SO₂N(CH₃)R^b y -N(CH₃)SO₂R^b.

- 40 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

45 Un quinto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Los valores de Q², R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x y n, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el cuarto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B).

- 50 El Anillo A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, y -CO₂(alquilo C₁-C₄), en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en h halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

- 60 Se establece que si Q²-R⁵ es -OR⁵ o -NR'R⁵, entonces el anillo A está sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A distintos de -H.

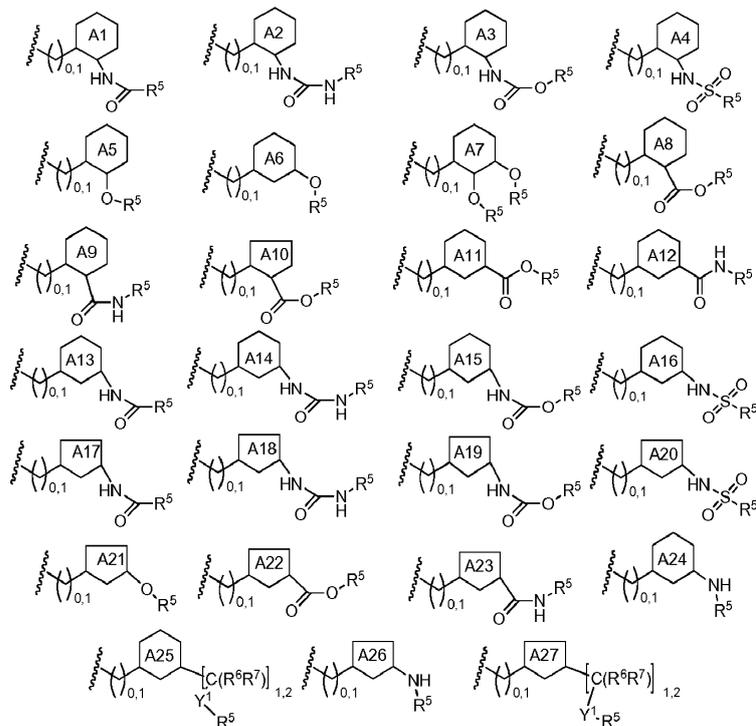
- Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

65 Un sexto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) para los compuestos descritos en el

presente documento es como se indica a continuación:

Los valores de Q^2 , R , R' , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x y n , incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el quinto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B).

El grupo $-[(C)_{0,1}R^{13}R^{14}]$ -anillo A- Q^2 - R^5 se selecciona independientemente entre uno de los representados a continuación



en los que cada uno de los anillos A1-A27 está independiente y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes. Específicamente, cada uno de los anillos A5, A6, A21, A24 y A26 está independientemente sustituido adicionalmente con uno o más casos de sustituyentes distintos de -H. Los sustituyentes adecuados son como se ha descrito anteriormente para el anillo A en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B).

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un séptimo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Los valores del grupo $-[CR^{13}R^{14}]_x$ -anillo A- Q^2 - R^5 , el anillo A, Q^2 , R , R' , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x y n , incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el sexto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B).

Cada R^5 es independientemente: i) -H; ii) un grupo alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-O$ (alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquilo C_1-C_4) $_2$, $-C(O)$ (alquilo C_1-C_4), $-OC(O)$ (alquilo C_1-C_4), $-C(O)O$ (alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$, carbociclo C_3-C_8 no aromático, fenilo, un heterociclo no aromático de 4-8 miembros, y heteroarilo 5-6 miembros; o iii) un carbociclo C_3-C_7 no aromático, un heterociclo no aromático de 4-7 miembros, un grupo fenilo, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-O$ (alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquilo C_1-C_4) $_2$, $-C(O)$ (alquilo C_1-C_4), $-OC(O)$ (alquilo C_1-C_4), $-C(O)O$ (alquilo C_1-C_4), y $-CO_2H$; en el que cada uno de dichos grupos alquilo para los sustituyentes del grupo alifático, grupo carbociclo, heterociclo, fenilo y heteroarilo representados por R^5 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquilo C_1-C_4) $_2$, $-OCO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4), y

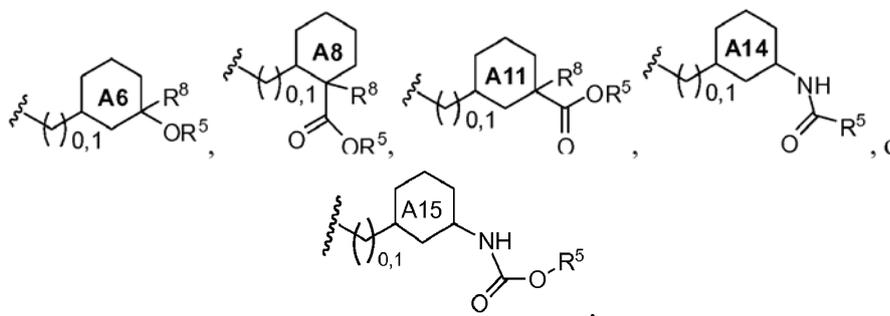
alcoxi C₁-C₄; y en el que cada uno de dicho carbociclo, fenilo, heterociclo y heteroarilo para los sustituyentes del grupo alifático C₁-C₆ representado por R⁵ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un octavo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Los valores de Q², R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x y n, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el séptimo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B).

El grupo -[(C)_{0,1}R¹³R¹⁴]-anillo A-Q²-R⁵ se selecciona independientemente entre uno de los representados a continuación



en los que cada uno de los anillos A6, A8, A11, A14 y A15 está opcional e independientemente sustituido adicionalmente. Los sustituyentes adecuados son como se ha descrito anteriormente para el anillo A en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B).

Cada R⁸ es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxialquilo C₂-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquilo C₁-C₄)₂.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un noveno subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Los valores del grupo -[CR¹³R¹⁴]_x-anillo A-Q²-R⁵, el anillo A, Q², R, R', R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, x y n, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el octavo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B).

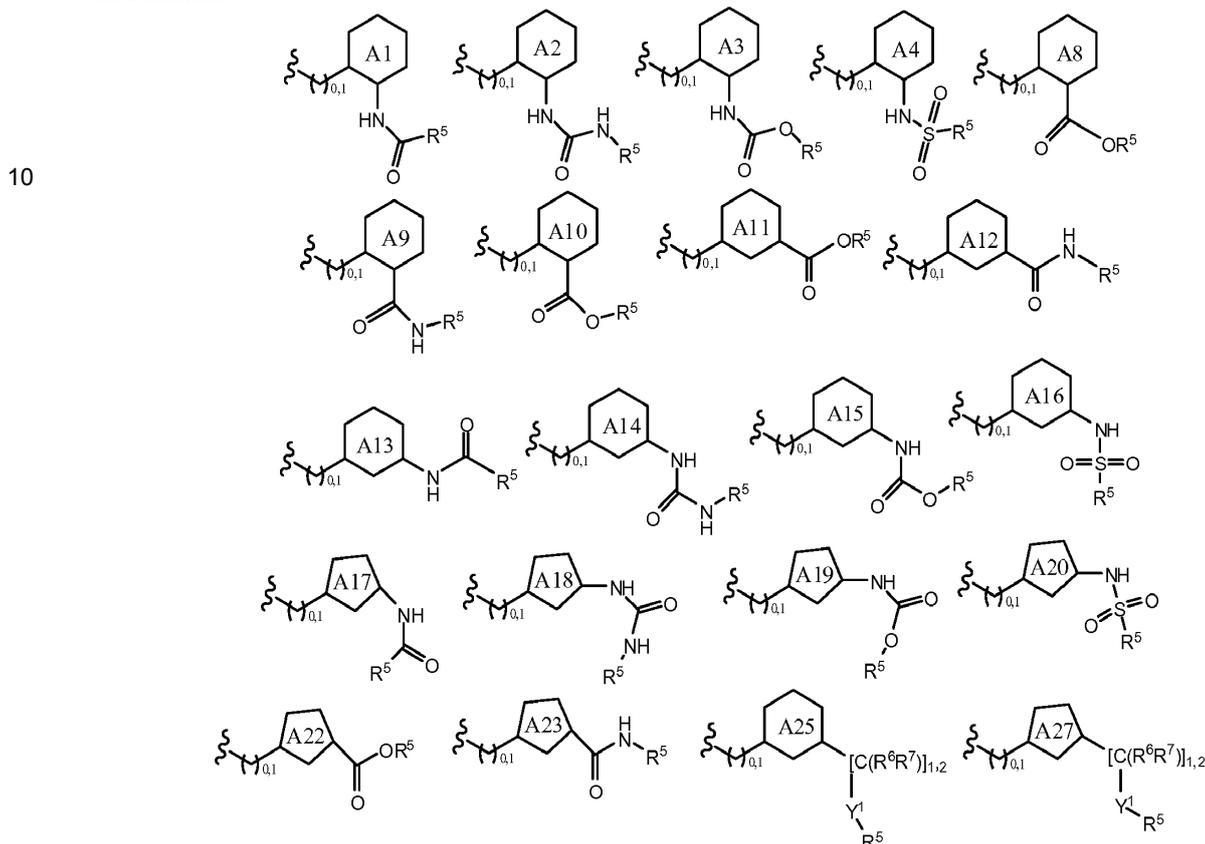
Cada R⁵ es independientemente: i) -H; ii) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; iii) un carbociclo C₃-C₇ no aromático opcionalmente sustituido; o iv) un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho grupo alquilo representado por R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, carbociclo C₃-C₇ no aromático opcionalmente sustituido, y heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido. Cada uno de dichos carbociclos y heterociclos representados por R⁵, y que hacen referencia a los sustituyentes del grupo alquilo C₁-C₆ representado por R⁵ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -OC(O)(alquilo C₁-C₄), -C(O)O(alquilo C₁-C₄) y -CO₂H, en los que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un décimo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

5 Los valores de Q^2 , R, R', R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x y n, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el séptimo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B).

El grupo $-(C)_{0,1}R^{13}R^{14}$ -anillo A- Q^2-R^5 se selecciona independientemente entre uno de los representados a continuación:



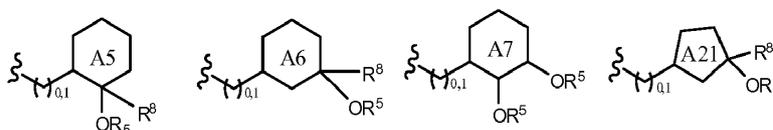
en los que cada uno de los anillos A1-A4, A7-A20, A22, A23, A25 y A27 está independiente y opcionalmente sustituido adicionalmente. Los sustituyentes adecuados son como se ha descrito anteriormente para el anillo A en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B).

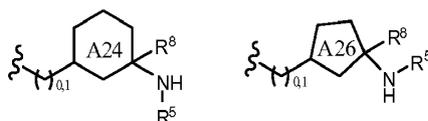
20 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

25 Un decimoprimer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

30 Los valores de Q^2 , R, R', R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , x y n, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el séptimo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B).

El grupo $-(C)_{0,1}R^{13}R^{14}$ -anillo A- Q^2-R^5 se selecciona independientemente entre uno de los representados a continuación:





en los que cada uno de los anillos A5-A7, A21, A24 y A26 está independiente y opcionalmente sustituido adicionalmente. Los sustituyentes adecuados son como se ha descrito anteriormente para el anillo A en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B).

Cada R^6 es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcóxialquilo C₂-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquilo C₁-C₄)₂.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

En un decimosegundo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) para los compuestos descritos en el presente documento, los valores de las variables para las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

En un decimotercer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) para los compuestos descritos en el presente documento, los valores de las variables para las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno, décimo y decimoprimer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B); y cuando sea aplicable:

con la condición de que si Y^1 es un enlace, entonces R^5 sea un grupo alifático C₁-C₆ sustituido; un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; y

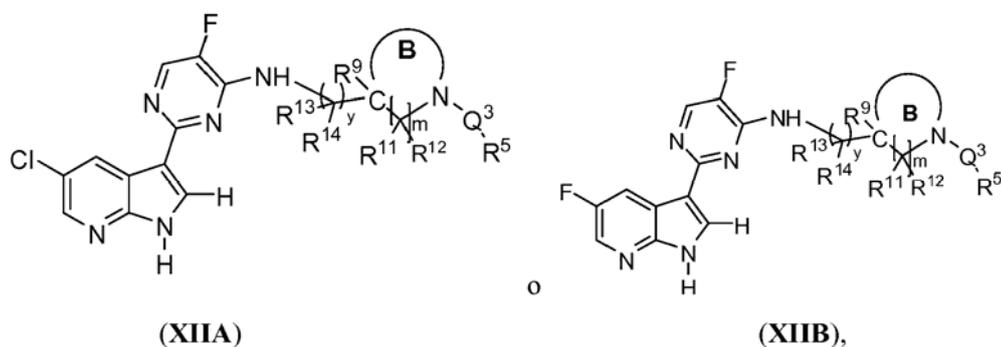
con la condición de que si Q^2 es un enlace, entonces R^5 sea un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido.

En un decimocuarto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B) para los compuestos descritos en el presente documento, los valores de las variables para las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el decimotercer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B); y cuando sea aplicable:

cuando Y^1 es un enlace, el grupo alifático C₁-C₆ representado por R^5 está sustituido con uno o más casos de J^{C1} , en el que J^{C1} se selecciona independientemente entre: un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; -OR^b; -SR^b; -S(O)R^a; -SO₂R^a; -NR^bR^c; -C(O)R^b; -C(O)OR^b; -OC(O)R^b; -NRC(O)R^b; -C(O)NR^bR^c; -NRC(O)NR^bR^c; -NRC(O)OR^b; -OCONR^bR^c; -C(O)NRCO₂R^b; -NRC(O)NRCO₂R^b; -C(O)NR(OR^b); -SO₂NR^cR^b; -NRSO₂R^b; y -NRSO₂NR^cR^b; u opcionalmente dos J^{C1} y dos J^{D1} , respectivamente, junto con los átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} , y se condensan al anillo respectivo al que están unidos.

En un decimoquinto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), los valores de las variables para las Fórmulas Estructurales XI(A) y XI(B), incluyendo los valores específicos, son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el decimotercer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I), en el decimoprimer subconjunto de variables de Fórmula Estructural (VI), o en el decimoquinto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (II)-(V).

En otra realización, la divulgación se refiere en general a compuestos de la Fórmula Estructural XII(A) o XII(B), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



Un primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Cada Q^3 es independientemente $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR'$, $-SO_2-$, $-SO_2NR'$, $-C(O)NRC(O)O-$, o $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

El Anillo B es un anillo heterocíclico no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6)₂, $-O$ (alquilo C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ (alquilo C_1-C_6), $-C(O)N$ (alquilo C_1-C_6)₂, $-C(O)$ (alquilo C_1-C_6), $-OC(O)$ (alquilo C_1-C_6), $-NHC(O)$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6) $C(O)$ (alquilo C_1-C_6), y $-CO_2R^b$; en el que cada uno de dichos grupos alquilo y alqueno está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6)₂, $-OCO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4 . Específicamente, el Anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-O$ (alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂, $-C(O)$ (alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$, y $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4), en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6)₂, $-OCO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO$ (alquilo C_1-C_4), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4) y alcoxi C_1-C_4 . Específicamente, el Anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_2), $-NH$ (alquilo C_1-C_2)₂, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , hidroxialquilo C_1-C_2 , alcóxialquilo C_2-C_4 , alcoxi C_1-C_2 , hidroxialcoxi C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , alcóxialcoxi C_2-C_4 , $-CO_2H$ y $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4).

Cada uno de R^6 y R^7 es independientemente $-H$ o $-CH_3$, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.

R^9 es $-H$ o $-CH_3$.

Cada uno de R^{11} y R^{12} es independientemente $-H$ o $-CH_3$.

Cada uno de R^{13} y R^{14} es independientemente $-H$ o $-CH_3$, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.

Cada R y R' es independientemente $-H$ o alquilo C_1-C_6 .

Con la condición de que si Q^3 es $-C(O)-$, entonces R^5 sea un grupo alifático C_1-C_6 sustituido; un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. Específicamente, el grupo alifático C_1-C_6 está sustituido con uno o más casos de J^{C1} , en el que J^{C1} se selecciona independientemente entre: un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRCO_2R^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, y $-NRSO_2NR^cR^b$; u opcionalmente dos J^{C1} y dos J^{D1} , respectivamente, junto con los átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} , y se condensan al anillo respectivo al que están unidos.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) y (I).

Un segundo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Los valores del Anillo B, Q^3 , R , R' , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , y R^{14} , incluyendo los valores específicos, y las

condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B).

Variable y = 0 o 1.

- 5 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un tercer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) es como se indica a continuación:

- 10 Los valores del Anillo B, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ e y, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el segundo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B).

- 15 Q³ es independientemente -C(O)-, -CO₂-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH₃)-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH₃)C(O)O-, -SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂N(CH₃)-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-.

Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

- 20 Un cuarto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

- 25 Los valores del Anillo B, Q³, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, e y, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el tercer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B).

- 30 R⁵ es independientemente i) -H; ii) un grupo alifático C₁-C₆ (por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo alqueno C₂-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1}; iii) un carbociclo no aromático C₃-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1}; iv) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1}; v) un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{D1} o vi) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{D1}.

- 35 Cada uno de J^{C1} y J^{D1} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)R^b, -C(O)N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)NHR^c, -N(CH₃)C(O)OR^b, -OCON(CH₃)R^c, -C(O)NHCO₂R^b, -C(O)N(CH₃)CO₂R^b, -N(CH₃)C(O)NHC(O)OR^b, -NHSO₂R^b, -SO₂NHR^b, -SO₂N(CH₃)R^b y -N(CH₃)SO₂R^b.

- 40 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un quinto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

- 45 Los valores de Q³, R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, e y, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el cuarto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B).

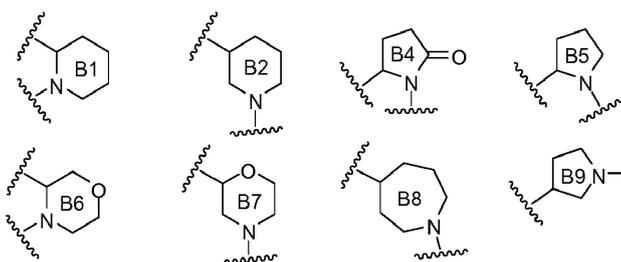
- 50 El Anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, y -CO₂(alquilo C₁-C₄), en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

- 55 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

- 60 Un sexto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

- 65 Los valores de Q³, R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, e y, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el quinto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B).

El Anillo B se selecciona independientemente entre una de las estructuras representadas a continuación:



5 en las que cada uno de los anillos B1, B2 y B4-B9 está opcional e independientemente sustituido. Los sustituyentes adecuados son independientemente como se ha descrito anteriormente para el anillo B en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

10 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un séptimo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

15 Los valores del anillo B, Q³, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, e y, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el sexto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B).

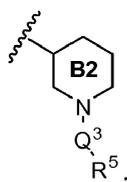
20 Cada R⁵ es independientemente: i) -H; ii) un grupo alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -OC(O)(alquilo C₁-C₄), -C(O)O(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, carbociclo C₃-C₈ no aromático, fenilo, un heterociclo no aromático de 4-8 miembros, y heteroarilo 5-6 miembros; o iii) un carbociclo C₃-C₇ no aromático, un heterociclo no aromático de 4-7 miembros, un grupo fenilo, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -OC(O)(alquilo C₁-C₄), -C(O)O(alquilo C₁-C₄), y -CO₂H; en el que cada uno de dichos grupos alquilo para los sustituyentes del grupo alifático, grupo carbociclo, heterociclo, fenilo y heteroarilo representados por R⁵ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), y alcoxi C₁-C₄; y en el que cada uno de dicho carbociclo, fenilo, heterociclo y heteroarilo para los sustituyentes del grupo alifático C₁-C₆ representado por R⁵ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

40 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un octavo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

45 Los valores de Q³, R, R', R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, e y, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el séptimo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B).

El grupo $-\text{C}(\text{R}^{13}\text{R}^{14})_x\text{-anilloB-Q}^2\text{-R}^5$:



50 en el que el anillo B2 está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₂), -

NH(alquilo C₁-C₂)₂, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₂, alcoxialquilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₂, hidroxialcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, alcoxialcoxi C₂-C₄, -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄).

5 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un noveno subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

10 Los valores del anillo B, Q³, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, e y, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el octavo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B).

15 Cada R⁵ es independientemente: i) -H; ii) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; iii) un carbociclo C₃-C₇ no aromático opcionalmente sustituido; o iv) un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho grupo alquilo representado por R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, carbociclo C₃-C₇ no aromático opcionalmente sustituido, y heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido. Cada uno de dichos carbociclos y heterociclos representados por R⁵, y que hacen referencia a los sustituyentes del grupo alquilo C₁-C₆ representado por R⁵ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -OC(O)(alquilo C₁-C₄), -C(O)O(alquilo C₁-C₄) y -CO₂H, en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

30 Los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

35 En un décimo conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) para los compuestos descritos en el presente documento, los valores de las variables para las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

40 En un decimoprimer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) para los compuestos descritos en el presente documento, los valores de las variables para las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno, décimo y decimoprimer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B); y cuando sea aplicable:

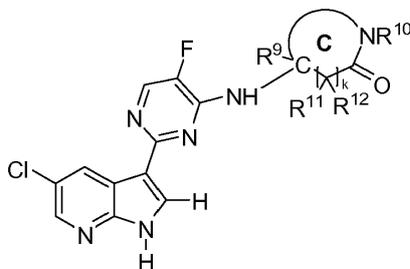
45 con la condición de que si Y¹ es un enlace, entonces R⁵ sea un grupo alifático C₁-C₆ sustituido; un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; y
con la condición de que si Q³ es un enlace, entonces R⁵ sea un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido.

55 En un decimosegundo subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B) para los compuestos descritos en el presente documento, los valores de las variables para las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el decimoprimer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B); y cuando sea aplicable:

60 cuando Y¹ es un enlace, el grupo alifático C₁-C₆ representado por R⁵ está sustituido con uno o más casos de J^{C1}, en el que J^{C1} se selecciona independientemente entre: un carbociclo C₃-C₈ no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; -OR^b; -SR^b; -S(O)R^a; -SO₂R^a; -NR^bR^c; -C(O)R^b; -C(O)OR^b; -OC(O)R^b; -NRC(O)R^b; -C(O)NR^bR^c; -NRC(O)NR^bR^c; -NRC(O)OR^b; -OCONR^bR^c; -C(O)NRCO₂R^b; -NRC(O)NRCO₂R^b; -C(O)NR(OR^b); -SO₂NR^cR^b; -NRSO₂R^b; y -NRSO₂NR^cR^b; u opcionalmente dos J^{C1} y dos J^{D1}, respectivamente, junto con los átomos a los que están unidos, forman independientemente un anillo de 5-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}, y se condensan al anillo respectivo al que están unidos.

En un decimotercer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), los valores de las variables para las Fórmulas Estructurales XII(A) y XII(B), incluyendo los valores específicos, son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el decimotercer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I), en el decimoprimer subconjunto de variables de Fórmula Estructural VI, o en el decimoquinto subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales II-V.

En otra realización, la divulgación se refiere en general a compuestos de la Fórmula Estructural XIII, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(XIII).

Un primer subconjunto de variables de Fórmula Estructural XIII para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

El Anillo C es un anillo heterocíclico no aromático de 5-7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -O(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆) y -CO₂R^D; en el que cada uno de dichos grupos alquilo y alqueno está opcionalmente e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Específicamente, el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄), en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcionalmente e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Específicamente, el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₂), -NH(alquilo C₁-C₂)₂, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₂, alcoxialquilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₂, hidroxialcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, alcoxialcoxi C₂-C₄, -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄).

Cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente -H o -CH₃, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano.

R⁹ es -H o -CH₃.

Cada uno de R¹¹ y R¹² es independientemente -H o -CH₃.

Cada R y R' es independientemente -H o alquilo C₁-C₆.

Los valores de las variables restantes de la Fórmula Estructural XIII, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un segundo subconjunto de variables de Fórmula Estructural XIII para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Los valores del Anillo C, R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, y R¹², incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de Fórmula Estructural XIII.

R¹⁰ es -H o alquilo C₁-C₆.

Los valores de las variables restantes de la Fórmula Estructural XIII, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un tercer subconjunto de variables de Fórmula Estructural XIII para los compuestos descritos en el presente

documento es como se indica a continuación:

Los valores de R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹, y R¹², incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el segundo subconjunto de variables de la Fórmula Estructural XIII.

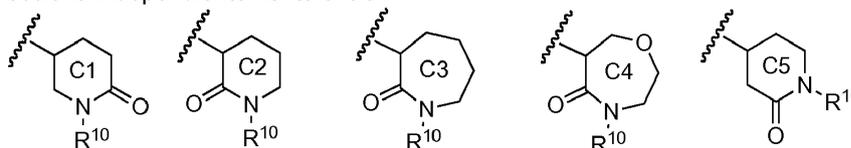
El Anillo C es un grupo heterocíclico no aromático de 5-7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, y -CO₂(alquilo C₁-C₄), en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Los valores de las variables restantes de la Fórmula Estructural XIII, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

Un cuarto subconjunto de variables de Fórmula Estructural XIII para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

Los valores de R, R', R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹, y R¹², incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el tercer subconjunto de variables de la Fórmula Estructural XIII.

El Anillo C se selecciona independientemente entre:



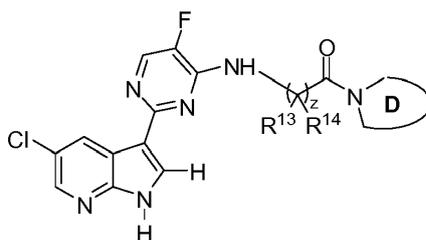
en el que cada uno de los anillos C1-C5 está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄), en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más independientemente sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Específicamente, cada uno de los anillos C1-C5 está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₂), -NH(alquilo C₁-C₂)₂, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₂, alcoxialquilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₂, hidroxialcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, alcoxialcoxi C₂-C₄, -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄).

Los valores de las variables restantes de la Fórmula Estructural XIII, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

En un quinto conjunto de variables de Fórmula Estructural XIII para los compuestos descritos en el presente documento, los valores de las variables para la Fórmula Estructural XIII, incluyendo los valores específicos, son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

En otra realización, la divulgación se refiere en general a compuestos representados por la Fórmula Estructural a continuación XIV, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



(XIV).

Un primer subconjunto de variables de Fórmula Estructural XIV para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

- 5 El Anillo D es un anillo heterocíclico no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -O(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆) y -CO₂R^b; en el que cada uno de dichos grupos alquilo y alqueno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Específicamente, el anillo D está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄), en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Específicamente, el anillo D está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₂), -NH(alquilo C₁-C₂)₂, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₂, alcoxialquilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₂, hidroxialcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, alcoxialcoxi C₂-C₄, -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄). Cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente -H o -CH₃, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano. Cada uno de R¹³ y R¹⁴ es independientemente -H o -CH₃, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropano. Cada uno de R y R' es independientemente -H o alquilo C₁-C₆.

- 30 Los valores de las variables restantes de Fórmula Estructural XIV, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

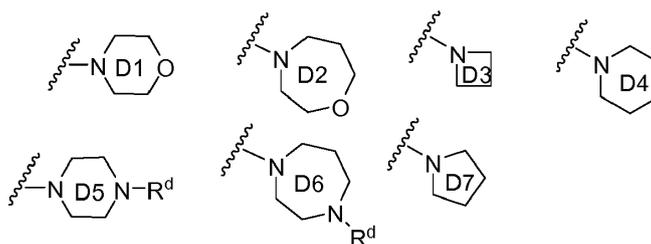
35 Un segundo subconjunto de variables de Fórmula Estructural XIV para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

- Los valores para el Anillo D, R, R', R⁶, R⁷, R¹³, y R¹⁴, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de Fórmula Estructural XIV.
40 La variable z es 1.

Todas las demás variables de Fórmula Estructural XIV, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

45 Un tercer subconjunto de variables de Fórmula Estructural IV para los compuestos descritos en el presente documento es como se indica a continuación:

- Los valores para z, R, R', R⁶, R⁷, R¹³, y R¹⁴, incluyendo los valores específicos, son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el segundo subconjunto de variables de Fórmula Estructural XIV.
50 El Anillo D se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en



en el que cada uno de los anillos D1-D7 está opcional e independientemente sustituido uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄), en los que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Específicamente, cada uno de los anillos D1-D7 está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₂), -NH(alquilo C₁-C₂)₂, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₂, alcoxialquilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₂, hidroxialcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, alcoxialcoxi C₂-C₄, -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁-C₄).

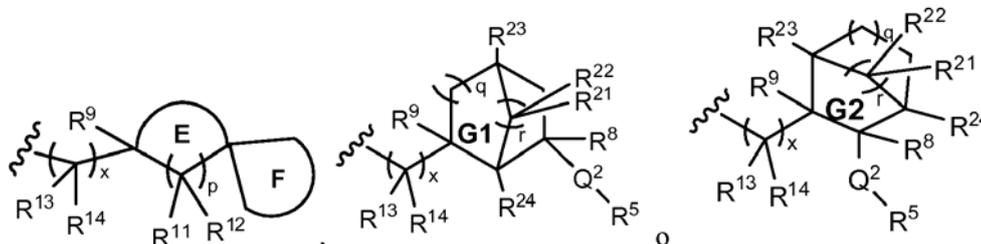
Cada R^d es independientemente -H, alquilo C₁-C₆ o -C(O)(alquilo C₁-C₆), en el que cada uno de dicho resto alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Específicamente, cada R^d es independientemente -H o alquilo C₁-C₆ opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Los valores de las variables restantes de Fórmula Estructural XIV, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente para el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

En un cuarto subconjunto de variables de Fórmula Estructural XIV para los compuestos descritos en el presente documento, los valores de las variables para la Fórmula Estructural XIV, incluyendo valores específicos y condiciones, son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en el primer subconjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

En otra realización más, los compuestos se representan por la Fórmula Estructural (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que cada variable de las fórmulas es independientemente como se ha descrito anteriormente; y en la que:

R⁴ es:



El Anillo E es un carbociclo C₄-C₈ no aromático opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A.

El Anillo F es un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}.

Cada uno de los anillos G1 y G2 es independientemente un carbociclo puenteado no aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A.

Q² es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂NR', -NRSO₂NR', o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹.

R⁵ es: i) -H; ii) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; iii) un carbociclo C₃-C₇ no aromático opcionalmente sustituido; o iv) un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; un

opcionalmente, junto con R y el átomo de nitrógeno al que está unido, forman un heterociclo no aromático de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido. El grupo alquilo representado por R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, un carbociclo C₃-C₇ no aromático opcionalmente sustituido, y un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; en el que cada uno de dichos carbociclos y heterociclos representados por R⁵, y que hacen referencia a los sustituyentes del grupo alquilo C₁-C₆ representado por R⁵ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -OC(O)(alquilo C₁-C₄), -C(O)O(alquilo C₁-C₄) y -CO₂H, en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Cada uno de R⁸ y R⁹ es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxialquilo C₂-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquilo C₁-C₄)₂.

Cada uno de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ es independientemente -H, halógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcoxialcoxi C₂-C₆; u opcionalmente, R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropano, opcionalmente sustituido con uno o más casos de metilo.

Cada uno de R²¹, R²², R²³ y R²⁴ es independientemente -H, halógeno, -OH, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcoxialcoxi C₂-C₆.

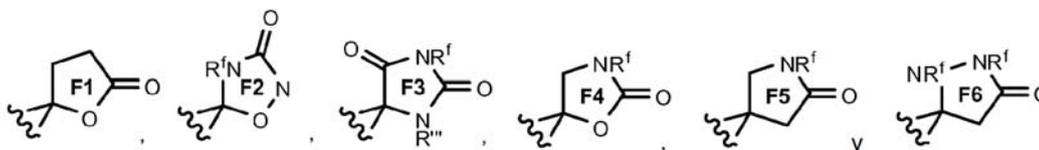
Cada uno de p y q es independientemente 0, 1 o 2.

x es 0, 1 o 2.

r es 1 o 2.

Los valores de las variables restantes de Fórmula Estructural I, incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera del primer a decimoquinto conjuntos de variables de Fórmula Estructural I.

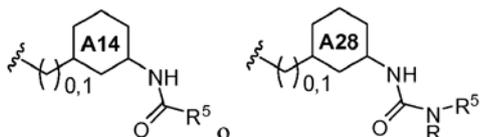
En otra realización más, los compuestos representados por la Fórmula Estructural (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son independientemente como se ha descrito anteriormente en el párrafo anterior; y el anillo F se selecciona entre uno cualquiera de los anillos F1-F6:



; cada uno de los anillos F1-F6 está opcional e independientemente sustituido; y

cada R^f es independientemente -H o alquilo C₁-C₆ opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcoxialcoxi C₂-C₆.

En otra realización más, los compuestos representados por la Fórmula Estructural (XIA) o (XIB), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son como se ha descrito anteriormente; y el grupo -[C(R¹³R¹⁴)]_x-anillo A-Q²-R⁵ es independientemente:



en los que:

cada uno de los anillos A14 y A28 está opcional e independientemente sustituido adicionalmente; y

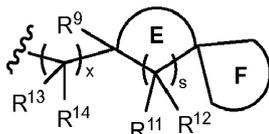
los valores de las variables restantes de las Fórmulas Estructurales (XIA) y (XIB), incluyendo los valores específicos, y las condiciones son cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera del primer a decimoprimer conjunto de variables de las Fórmulas Estructurales (XIA) y (XIB).

En otra realización más, los compuestos representados por la Fórmula Estructural (XIA) o (XIB), o sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos, son independientemente como se ha descrito anteriormente en el párrafo anterior; y R^5 es un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; un carbociclo C_3-C_7 no aromático opcionalmente sustituido; o un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; un opcionalmente, junto con R y el átomo de nitrógeno al que está unido, forman un heterociclo no aromático de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido. Específicamente, R^5 es un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; un opcionalmente, junto con R y el átomo de nitrógeno al que está unido, forman un heterociclo no aromático de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido.

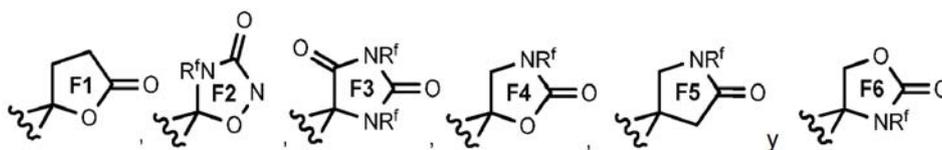
En otra realización más, los compuestos se representan por la Fórmula Estructural (IA) o (I), o sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R^4 es:

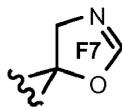


El Anillo E es un carbociclo no aromático C_4-C_{10} opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A .

El Anillo F es un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} . Los ejemplos específicos del anillo F incluye:



Un ejemplo adicional incluye



Cada uno de los anillos F1-F7 está opcional e independientemente sustituido. Los sustituyentes ejemplares para el anillo F (incluyendo los anillos F1-F7) incluyen halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y -O(alquilo C_1-C_4).

R^f es independientemente -H o alquilo C_1-C_6 opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , aminoalcoxi C_1-C_6 , cianoalcoxi C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 y alcoxialcoxi C_2-C_6 .

R^9 es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_6 , alcoxialquilo C_2-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , carboxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , aminoalcoxi C_1-C_6 , cianoalcoxi C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 , o alcoxialcoxi C_2-C_6 .

Cada uno de R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} es independientemente -H, halógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , aminoalcoxi C_1-C_6 , cianoalcoxi C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 y alcoxialcoxi C_2-C_6 .

Opcionalmente, R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropano, opcionalmente sustituido con uno o más casos de metilo.

s es 0, 1 o 2.

x es 0, 1 o 2.

Las variables restantes son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en uno cualquiera de los conjuntos de variables para las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

En otra realización más, los compuestos se representan por la Fórmula Estructural (I) o (IA), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

El Anillo E es un carbociclo C_4-C_8 no aromático opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A .

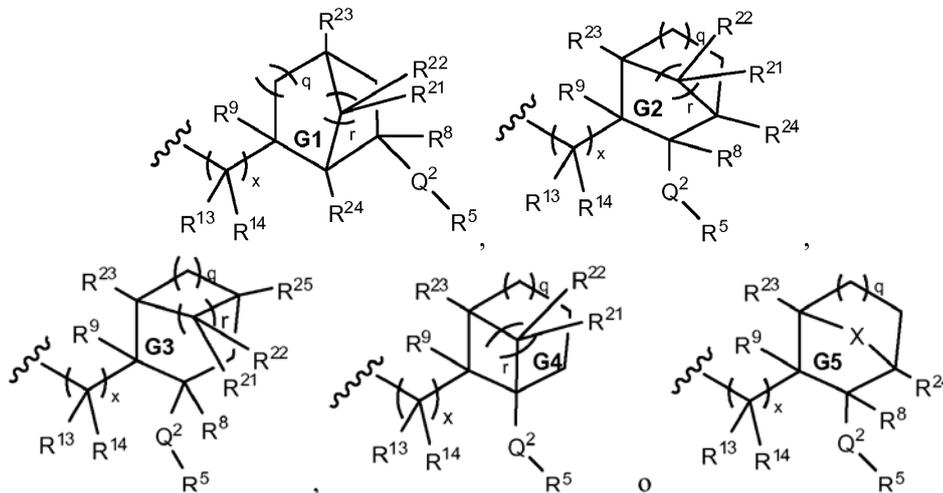
R^9 es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 ,

alcoxilquilo C₂-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquilo C₁-C₄)₂.

Las demás variables son cada una e independientemente como se ha descrito en el párrafo anterior.

- 5 En otra realización más, los compuestos se representan por la Fórmula Estructural (IA) o (I), o sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R⁴ es:



10 Cada uno de los anillos G1-G4 es independientemente un anillo puenteado no aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A.

15 El Anillo G5 es un anillo puenteado no aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^B.

X es -O-, -S-, o -NR⁹-.

20 Cada uno de R⁸ y R⁹ es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, alcoxilquilo C₂-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, carboxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, o alcoxilcoxi C₂-C₆.

25 Cada uno de R¹³ y R¹⁴ es independientemente -H, halógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcoxilcoxi C₂-C₆.

Opcionalmente, R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropano, opcionalmente sustituido con uno o más casos de metilo.

30 Cada uno de R²¹, R²², R²³, R²⁴ y R²⁵ es independientemente -H, halógeno, -OH, alcoxi C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, oxo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcoxilcoxi C₂-C₆. Específicamente, cada uno de R²¹, R²², R²³, R²⁴ y R²⁵ es independientemente -H, halógeno, -OH, alcoxi C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -O(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆).

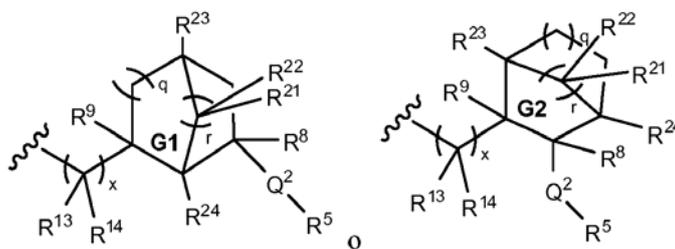
35 R⁹ es -H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcoxilcoxi C₂-C₆.

40 q es 0, 1 o 2; x es 0, 1 o 2; y r es 1 o 2.

Las variables restantes son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en cualquier conjunto de variables para las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

45 En otra realización más, los compuestos se representan por la Fórmula Estructural (IA) o (I), sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R⁴ es:



en las que los anillos G1 y G2 son cada uno e independientemente un anillo puenteado no aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A.

5 Cada uno de R⁸ y R⁹ es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxialquilo C₂-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquilo C₁-C₄)₂.

10 Cada uno de R²¹, R²², R²³ y R²⁴ es independientemente -H, halógeno, -OH, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxi, oxo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcoxialcoxi C₂-C₆.

15 Q² es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂NR'-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Como alternativa Q² es independientemente -O-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -CO₂SO₂-, -P(O)₂O-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. Como alternativa Q² es independientemente -O- o -CO₂-.

En algunas realizaciones, los anillos E y G (incluyendo G1-G5) están opcional e independientemente sustituidos adicionalmente con uno o más casos de J^A (para carbociclo) o J^B (para heterociclo), en los que cada uno de J^A y J^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -NCO, y Q¹-R⁵, y en los que:

20 Q¹ es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂NR'-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. e Y¹ es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO₂-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂- o -NRSO₂NR'-.

25 Como alternativa: Q¹ es independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂NR'-, -NRSO₂NR'-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹-. e Y¹ es independientemente -O-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRCO₂- o -OC(O)NR-.

30 En otra realización más, cada uno de Q¹ e Y¹ es independientemente como se ha descrito anteriormente en el párrafo anterior, y:

35 R⁵ es independientemente i) -H; ii) un grupo alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1}; iii) un carbociclo no aromático C₃-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1}; iv) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{C1}; v) un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{D1} o vi) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{D1}; y

40 cada uno de J^{C1} y J^{D1} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)R^b, -C(O)N(CH₃)R^c, -N(CH₃)C(O)NHR^c, -N(CH₃)C(O)OR^b, -OCON(CH₃)R^c, -C(O)NHCO₂R^b, -C(O)N(CH₃)CO₂R^b, -N(CH₃)C(O)NHC(O)OR^b, -NHSO₂R^b, -SO₂NHR^b, -SO₂N(CH₃)R^b y -N(CH₃)SO₂R^b.

45 En algunas realizaciones específicas, los compuestos se representan por la Fórmula Estructural (IA) o (I), en la que:

R¹ es -H.

R² es -H, -CH₃, -CH₂OH o -NH₂. Específicamente, R² es -H, o -CH₂OH.

R³ es -H, -F, -Cl, alquilo C₁₋₄, o haloalquilo C1-4. Como alternativa, R³ es -H, -F o -Cl.

50 Z¹ es -H, -F o -Cl.

Z² es -H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi y -O(alquilo C₁-C₄).

Z³ es -H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi y -O(alquilo C₁-C₄).

55 R⁵ es: i) -H; ii) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; iii) un carbociclo C₃-C₇ no aromático opcionalmente sustituido; iv) un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; v) un grupo fenilo opcionalmente sustituido; vi) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; un opcionalmente, junto con R y el átomo de nitrógeno al que está unido, forman un heterociclo no aromático de 5-7

miembros, opcionalmente sustituido; y

dicho grupo alquilo representado por R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-OCO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, alcoxi C_1-C_4 , $-NRCO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CONR(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NRCO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, un carbociclo no aromático C_3-C_7 opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} , un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} ; y un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1} ; y

en la que cada uno de dicho carbociclo, heterociclo, fenilo y heteroarilo representados por R^5 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-OC(O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y $-CO_2H$, en la que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-OCO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y alcoxi C_1-C_4 .

Las variables restantes, incluyendo R^4 que incluye un anillo espiro representado por los anillos E y F, o un anillo puenteado representado por los anillos G1-G5, son cada uno e independientemente como se describe en una cualquiera de las cuatro realizaciones anteriores.

En otra realización más, los compuestos se presentan por la Fórmula Estructural (IA) o (I), en las que los valores de las variables son cada uno e independientemente como se ha descrito en la realización anterior, excepto:

Z^2 es $-H$;

Z^3 es $-H$;

R^5 es independientemente: i) $-H$ o ii) un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-OC(O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO_2H$, carbociclo C_3-C_8 no aromático, un heterociclo no aromático de 4-8 miembros, fenilo, y heteroarilo 5-6 miembros;

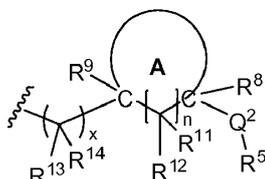
en la que cada uno de dichos grupos alquilo a los que se hace referencia en los sustituyentes del grupo alquilo C_1-C_6 representador por R^5 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-OCO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, y alcoxi C_1-C_4 ; y

en la que cada uno de dicho carbociclo, fenilo, heterociclo y heteroarilo a los que se hace referencia en los sustituyentes del grupo alquilo C_1-C_6 representador por R^5 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-OCO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y alcoxi C_1-C_4 .

En otra realización más, cada uno de los anillos E, G1-G5 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-OC(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NHC(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)C(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, y $-CO_2R^b$; en los que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-OCO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y alcoxi C_1-C_4 . Específicamente, cada uno de los anillos E, G1-G5 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-OCO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, alcoxi C_1-C_4 , y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y $-O(\text{alquilo } C_1-C_4)$.

En otra realización más, los compuestos se representan por la Fórmula Estructural (IA) o (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R^4 es:



60

El Anillo A es un carbociclo o heterociclo puenteado no aromático de 5-10 miembros, o el anillo A y R⁸ forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo puenteado no aromático de 5-10 miembros, o el anillo A y R⁹ forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo puenteado no aromático de 5-10 miembros, o el anillo A y R¹¹ forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo puenteado no aromático de 5-10 miembros, en el que cada uno de dicho carbociclo está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^A y en el que cada carbociclo está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^B.

R¹ es -H.

R² es -H, -CH₃, -CH₂OH, o -NH₂. Específicamente, R² es -H, o -CH₂OH.

R³ es -H, -F, -Cl, alquilo C1-4 (por ejemplo, -CH₃ o -C₂H₅), o haloalquilo C1-4 (por ejemplo, -CF₃). Como alternativa, R³ es -H, -F o -Cl.

Z¹ es -H, -F o -Cl.

Z² es -H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y -O(alquilo C₁-C₄).

Z³ es -H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y -O(alquilo C₁-C₄).

Q² es independientemente -O-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR¹-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR¹-, -NRCO₂-, -OC(O)NR¹-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, -CO₂SO₂-, o -(CR⁶R⁷)_p-Y¹.

Y¹ es -O-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR¹-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR¹-, -NRCO₂-, -OC(O)NR¹-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)₂O-, o -CO₂SO₂-.

R⁵ es: i) -H; ii) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; iii) un carbociclo C₃-C₇ no aromático opcionalmente sustituido; iv) un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; v) un grupo fenilo opcionalmente sustituido; vi) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; un opcionalmente, junto con R y el átomo de nitrógeno al que está unido, forman un heterociclo no aromático de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido; y

dicho grupo alquilo representado por R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, -NRCO(alquilo C₁-C₄), -CONR(alquilo C₁-C₄), -NRCO₂(alquilo C₁-C₄), un carbociclo no aromático C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1}, un heterociclo no aromático de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más casos de J^{E1};

en el que cada uno de dicho carbociclo, heterociclo, fenilo y heteroarilo representados por R⁵ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -OC(O)(alquilo C₁-C₄), -C(O)O(alquilo C₁-C₄) y -CO₂H, en el que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Cada uno de R⁸ y R⁹ es independientemente -H, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxialquilo C₂-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquilo C₁-C₄)₂.

Cada uno de R¹¹, R¹², R¹³, y R¹⁴ es independientemente -H, halógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi C₁-C₆.

Cada uno de J^A y J^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -O(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), y -CO₂R^b; en los que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

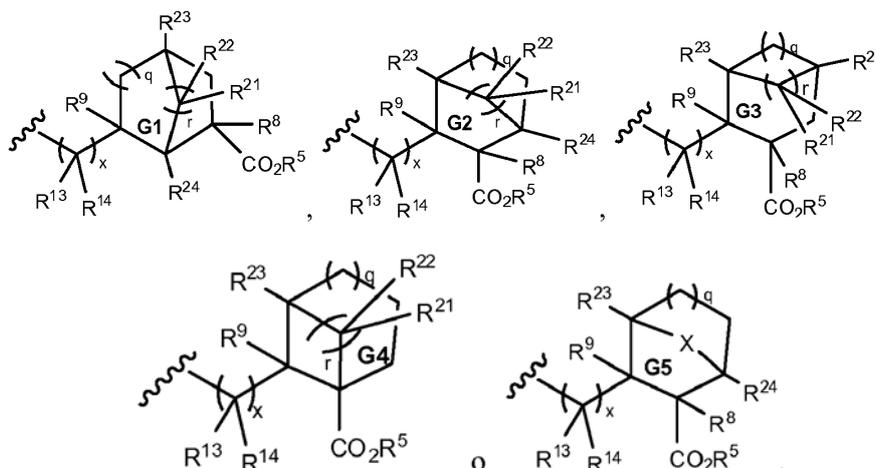
n es 0 o 1.

x es 0 o 1.

Las variables restantes son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en cualquier conjunto de variables para las Fórmulas Estructurales (IA) e (I).

En otra realización más, los compuestos se representan por la Fórmula Estructural (IA) o (I), o sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R⁴ es:



Cada uno de los anillos G1-G4 es independientemente un carbociclo puentado no aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^A , y el anillo G5 es un heterociclo puentado no aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más casos de J^B .

X es -O-, -S-, o -NR⁹-.

Cada uno de R²¹, R²², R²³, R²⁴, y R²⁵ es independientemente -H, halógeno, -OH, alcoxi C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -O(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆).

R⁹ es -H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, amino, carboxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ y alcoxialcoxi C₂-C₆.
q es 0, 1 o 2.
r es 1 o 2.

Las variables restantes son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el párrafo anterior.

En otra realización más, los compuestos se representan por la Fórmula Estructural (IA) o (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que las variables son cada una e independientemente como se ha descrito anteriormente en el párrafo anterior, excepto las que se describen a continuación:

R¹ es -H.

R² es -H.

R³ es -H, -F, -Cl, alquilo C₁₋₄, o haloalquilo C₁₋₄. Como alternativa, R³ es -H, -F o -Cl.

Z¹ es -H, -F o -Cl.

Z² es -H.

Z³ es -H.

X es -O-.

R⁵ es -H, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, u fenilo opcionalmente sustituido.

Cada R⁸ es independientemente -H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxialquilo C₂-C₄, o -O(alquilo C₁-C₄).

Cada uno de R⁹, R¹³, y R¹⁴ es independientemente -H o alquilo C₁-C₄.

Cada uno de R²¹, R²², R²³, R²⁴ y R²⁵ es independientemente -H, halógeno, -OH, alcoxi C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ y -O(alquilo C₁-C₆). Específicamente, cada uno de R²¹, R²², R²³, R²⁴, y R²⁵ es independientemente -H, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆.

Cada uno de los anillos G1-G5 está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -O(alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi C₁-C₄.

En otra realización más, los compuestos se representan por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-VI (en lo sucesivo en el presente documento la referencia a las Fórmulas Estructurales I-VI incluye las Fórmulas Estructurales I, IA, II, III, IV, V, VI) y XI(A)-XIV (en lo sucesivo en el presente documento la referencia a las Fórmulas Estructurales XI(A)-XIV incluye las Fórmulas Estructurales XIA, XIB, XI(A), XI(B), XIII, y XIV), en las que los valores de las variables en las mismas son independientemente como se ha descrito anteriormente en cualquier realización para los

compuestos descritos en el presente documento, excepto que R^3 es alquilo C_{1-6} , tales como metilo o etilo.

En otra realización más, los compuestos se representan por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-VI y XI(A)-XIV, en las que los valores de las variables en las mismas son independientemente como se ha descrito anteriormente en cualquier realización para los compuestos descritos en el presente documento, excepto que x es 0.

En otra realización más, los compuestos se representan por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I, IA, II, VI, XI(A), y XI(B), en las que los valores de las variables en las mismas son independientemente como se ha descrito anteriormente en cualquier realización para los compuestos descritos en el presente documento, excepto que el anillo A está puenteado.

En otra realización más, los compuestos se representan por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I, IA, II, VI, XI(A), y XI(B), en las que los valores de las variables en las mismas son independientemente como se ha descrito anteriormente en cualquier realización para los compuestos descritos en el presente documento, excepto que Q^2 es independientemente $-C(=NR)-$, $-C(=NR)NR-$, $-NRC(=NR)NR-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$, o $-(CR^6R^7)_p.Y^1-$; o como alternativa, Q^2 es independientemente $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)NRC(O)O-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-OC(O)NR-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, $-P(O)(OR)O-$, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$, o $-(CR^6R^7)_p.Y^1-$.

En otra realización más, los compuestos se representan por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales I-VI y XI(A)-XIV, en las que los valores de las variables en las mismas son independientemente como se ha descrito anteriormente en cualquier realización para los compuestos descritos en el presente documento, con la condición de que cuando Q^2 es $-O-$ o $-NR-$, entonces el anillo A esté sustituido adicionalmente con J^A distintos de $-H$; y con la condición de que si Q^3 es $-C(O)-$, entonces R^5 sea un grupo alifático C_1-C_6 sustituido; un carbociclo C_3-C_8 no aromático opcionalmente sustituido; un grupo arilo carbocíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido; un heterociclo no aromático de 4-8 miembros opcionalmente sustituido; o un grupo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En una realización específica, cuando Q^2 es $-O-$ o $-NR-$, entonces el anillo A está sustituido adicionalmente con J^A distinto de $-H$ en la posición geminal con respecto a $-Q^2R^5$.

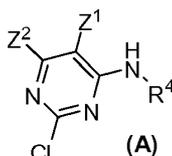
En otra realización más, la divulgación se refiere a uno cualquiera de los compuestos representados en las figuras 3-5, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización más, la divulgación se refiere a uno cualquiera de los compuestos representados en la figura 6, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra realización más, la divulgación se refiere a uno cualquiera de los compuestos representados en la figura 7, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra realización más, la divulgación se refiere a uno cualquiera de los compuestos representados en la figura 8, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

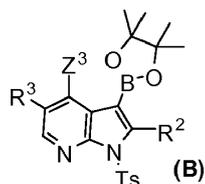
En algunas realizaciones, las variables de las Fórmulas Estructurales I-VI y XI(A)-XIV son cada una e independientemente como se representa en los compuestos de las figuras 3-8.

Cada uno e independientemente como se ha descrito anteriormente, los compuestos que se han mencionado anteriormente descritos en el presente documento pueden ser útiles para su uso como inhibidores de la replicación del virus de la influenza en muestras biológicas o en un paciente. Estos compuestos también son útiles en la reducción de la cantidad de virus de influenza (carga vírica) en una muestra biológica o en un paciente. También pueden ser útiles para su uso en el tratamiento terapéutico y profiláctico de infecciones causadas por los virus de la influenza en una muestra biológica o en un paciente.

La divulgación también proporciona métodos para preparar un compuesto de la invención. En una realización, los métodos se dirigen a preparar compuestos representados por la Fórmula Estructural (IA) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los métodos comprenden una etapa de hacer reaccionar el compuesto A:



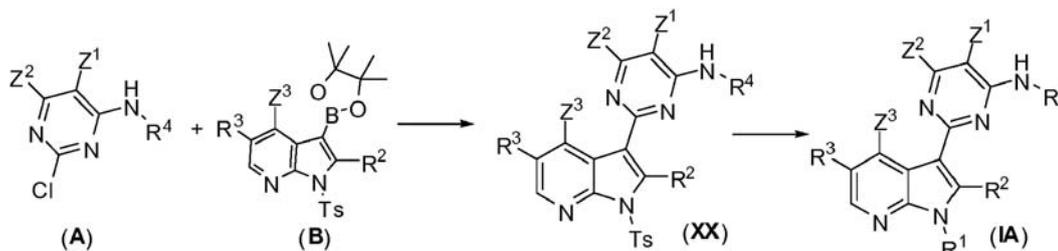
con el compuesto B:



para formar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (XX), como se muestra en el Esquema A a continuación:

5

Esquema A



Las variables de las Fórmulas Estructurales (IA) y (XX), y los compuestos (A) y (B) son independientemente como se define en una cualquiera de las realizaciones que se han descrito anteriormente. Ts es tosilato. Puede emplearse cualquier condición de reacción adecuada conocida en la técnica, por ejemplo, en los documentos WO 2005/095400 y WO 2007/084557 para el acoplamiento de un dióxido de boro con una cloro-pirimidina para la reacción entre el compuesto (A) y (B). Por ejemplo, la reacción entre el compuesto (A) y (B) puede realizarse en presencia de Pd(PPh₃)₄. Las condiciones ejemplares específicas se describen en los Ejemplos a continuación (por ejemplo, Esquemas Generales 5A, 6A, 7, 11, 14, 16, 31, 32, 33, 40, 44, 49, 51, 52, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 76).

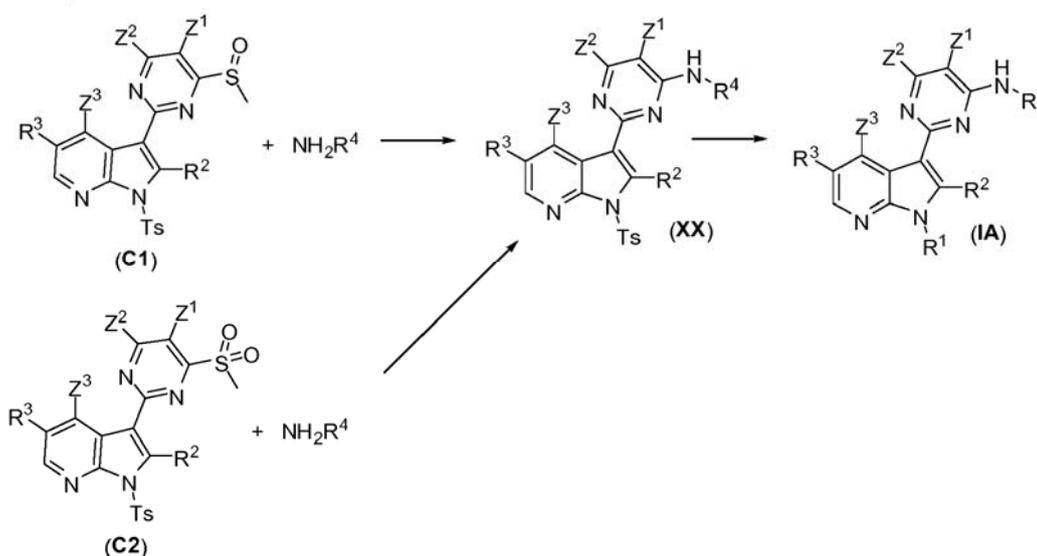
10

15

En otra realización, los métodos comprenden una etapa de hacer reaccionar el compuesto C1 o C2 con NH₂R⁴ para formar un compuesto representado por la Fórmula Estructural (XX), como se muestra en el Esquema B a continuación:

20

Esquema B



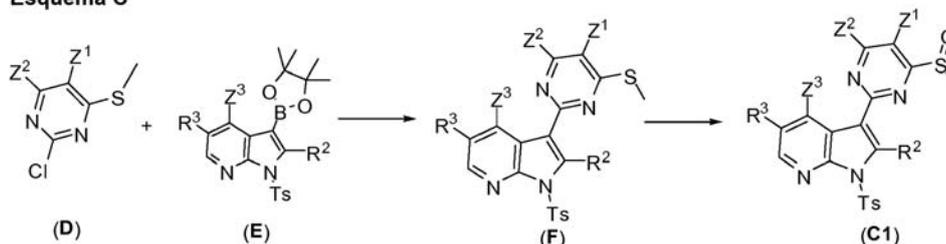
Las variables de las Fórmulas Estructurales (IA) y (XX), los compuestos (C1) y (C2), y R⁴ de NH₂R⁴ son independientemente como se define en una cualquiera de las realizaciones que se han descrito anteriormente. Ts es tosilato. Puede emplearse cualquier condición de reacción adecuada conocida en la técnica, por ejemplo, en los documentos WO 2005/095400 y WO 2007/084557 para el acoplamiento de una amina con un grupo sulfonilo para la reacción de los compuestos (C1) y (C2) con NH₂R⁴. Las condiciones ejemplares específicas se describen en los Ejemplos a continuación (por ejemplo, Esquemas Generales 13, 15, 19, 20, 23, 30, 39, 41, 42, 44, 45, 50, 53, 54, 65, 72, 73, 74 y 77).

30

Los métodos que se han descrito anteriormente con referencia a los Esquemas A y B opcional e independientemente comprenden adicionalmente desproteger el grupo Ts del compuesto de Fórmula Estructural (XX) para formar el compuesto de Fórmula Estructural (IA). Puede emplearse en la invención cualquier condición adecuada para desproteger un grupo Ts conocido en la técnica. Las condiciones ejemplares específicas se describen en los Ejemplos a continuación. La destosilación puede generar los compuestos de Fórmula Estructural (IA) donde R¹ es -H. Si se desea, la posición R¹ puede alquilarse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica para formar los compuestos de Fórmula Estructural (IA) donde R¹ es alquilo C₁₋₆.

Los compuestos (A), (B), (C1), (C2), y NH₂R⁴ pueden prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. A continuación se describen métodos sintéticos ejemplares específicos en los Ejemplos a continuación. Por ejemplo, el compuesto (C1) puede prepararse como se describe en el Esquema C: la reacción entre los compuestos (D) y (E), por ejemplo, en presencia de Pd(PPh₃)₄ puede producir el compuesto (F). Después, el compuesto (F) puede oxidarse en las condiciones adecuadas, por ejemplo, por tratamiento con ácido metacloperbenzoico para formar el compuesto (C). (Véase, por ejemplo, los detalles experimentales detallados descritos en los Ejemplos para el Esquema General 44).

Esquema C



Definiciones y Terminología General

Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra generalmente a continuación, o como se ilustra por clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la expresión "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido", ya esté precedido por término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando más de una posición en una estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Cuando la expresión "opcionalmente sustituido" sigue a una lista, dicho término se refiere a todos los grupos sustituibles anteriores en esa lista. Si un radical o estructura de sustituyente no se identifica o se define como "opcionalmente sustituida", el radical o estructura de sustituyente está sin sustituir. Por ejemplo, si X es alquilo C₁₋₃ o fenilo opcionalmente sustituido; X puede ser alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido u fenilo opcionalmente sustituido. De forma análoga, si la expresión "opcionalmente sustituido" sigue a una lista, dicha expresión también se refiere a todos los grupos sustituibles en la lista anterior a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo: si X es alquilo C₁₋₃ o fenilo en los que X está opcional e independientemente sustituido por J^x, entonces tanto alquilo C₁₋₃ como fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con J. Como es evidente para un experto en la técnica, los grupos tales como H, halógeno, NO₂, CN, NH₂, OH, u OCF₃ no serán grupo sustituibles.

La expresión "hasta", como se usa en el presente documento, se refiere a cero o cualquier número entero que sea igual o menor que el número tras la frase. Por ejemplo, "hasta 3" se refiere a uno cualquiera de 0, 1, 2 y 3. Como se describe en el presente documento, un intervalo numérico especificado de átomos incluye cualquier número entero en el mismo. Por ejemplo, un grupo que tiene de 1-4 átomos puede tener 1, 2, 3 o 4 átomos.

La selección de sustituyentes y combinaciones de sustituyentes prevista por esta invención son aquellos que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente al someterse a condiciones para permitir su producción, detección y, específicamente, su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los fines desvelados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto química factible es uno que no se altera sustancialmente al mantenerse a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana. Únicamente se contemplan aquellas elecciones y combinaciones de sustituyentes que den como resultado una estructura estable. Dichas elecciones y combinaciones serán evidentes para los expertos en la técnica y pueden determinarse sin

demasiada experimentación.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada), o ramificada que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación pero es no aromático. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. Aún en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y aún en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos pueden ser grupos alquilo, alqueno o alquino lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, vinilo, n-butenilo, etinilo y terc-butilo y acetileno.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturado. El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende uno o más dobles enlaces. El término "alquino", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende uno o más triples enlaces. Cada uno del "alquilo", "alqueno" o "alquino", como se usa en el presente documento, puede estar opcionalmente sustituido como se expone a continuación. En algunas realizaciones, el "alquilo" es alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₄. En algunas realizaciones, el "alqueno" es alqueno C₂-C₆ o alqueno C₂-C₄. En algunas realizaciones, el "alquino" es alquino C₂-C₆ o alquino C₂-C₄.

El término "cicloalifático" (o "carbociclo" o "carbociclo" o "carbocíclico") se refiere a un sistema anular que contiene únicamente un carbono no aromático que puede estar saturado o contiene una o más unidades de insaturación, que tiene de tres a catorce átomos de carbono en el anillo. En algunas realizaciones, el número de átomos de carbono es de 3 a 10. En otras realizaciones, el número de átomos de carbono es de 4 a 7. Aún en otras realizaciones, el número de átomos de carbono es 5 o 6. El término incluye sistemas anulares carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos, condensados, espiro o puenteados. El término también incluye sistemas anulares policíclicos en los que el anillo carbocíclico puede estar "condensado" a uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos no aromáticos o uno o más anillos aromáticos o combinación de los mismos, en los que el radical o punto de unión está en el anillo carbocíclico. Los sistemas anulares bicíclicos "condensados" comprenden dos anillos que comparten dos átomos adyacentes en el anillo. El grupo bicíclico puenteado comprende dos anillos que comparten tres o cuatro átomos adyacentes en el anillo. Los sistemas anulares espiro bicíclicos comparten un átomo en el anillo. Los ejemplos de grupos cicloalifáticos incluyen, pero sin limitación, grupos cicloalquilo y cicloalqueno. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, ciclohexilo, ciclopropenilo y ciclobutilo.

El término "heterociclo" (o "heterociclo", o "heterocíclico" o "heterociclo no aromático"), como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular no aromático que puede estar saturado o contener una o más unidades de insaturación, que tiene de tres a catorce átomos en el anillo en el que uno o más carbonos en el anillo se reemplazan por un heteroátomo, tal como, N, S u O y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros. En algunas realizaciones, los anillos heterocíclicos no aromáticos comprenden hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, S y O dentro del anillo. En otras realizaciones, los anillos heterocíclicos no aromáticos comprenden hasta dos heteroátomos seleccionados entre N, S y O dentro del sistema anular. Aún en otras realizaciones, los anillos heterocíclicos no aromáticos comprenden hasta dos heteroátomos seleccionados entre N y O dentro del sistema anular. El término incluye sistemas anulares heterocíclicos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos condensados, espiro o puenteados. El término también incluye sistemas anulares policíclicos en los que el anillo heterocíclico puede estar condensado a uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos no aromáticos o uno o más anillos aromáticos o combinación de los mismos, en los que el radical o punto de unión está en el anillo heterocíclico. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, diazepanilo, triazepanilo, azocanilo, diazocanilo, triazocanilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazocanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, tiazocanilo, bencimidazolono, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, morfolino, incluyendo, por ejemplo, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzotiolanilo, benzoditiano, 3-(1-alquil)-bencimidazol-2-onilo y 1,3-dihidro-imidazol-2-onilo.

El término "arilo" (o "anillo arilo" o "grupo arilo") usado en solitario o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi", "ariloxialquilo" o "heteroarilo" se refiere a sistemas anulares aromáticos tanto carbocíclicos como heterocíclicos. El término "arilo" puede usarse de forma intercambiable con las expresiones "anillo arilo" o "grupo arilo".

Los grupos "anillo aromático carbocíclico" tienen únicamente átomos de carbono en el anillo (típicamente de seis a catorce) e incluyen anillos monocíclicos aromáticos tales como fenilo y sistemas anulares aromáticos policíclicos condensados en los que dos o más anillos aromáticos carbocíclicos se condensan entre sí. Los ejemplos incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También se incluyen dentro del alcance del término "anillo aromático

carbocíclico" o "aromático carbocíclico", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático está "condensado" a uno o más anillos no aromáticos (carbocíclico o heterocíclico), tal como en un indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático.

5 Las expresiones "heteroarilo", "heteroaromático", "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo", "heterociclo aromático" o "grupo heteroaromático", usadas en solitario o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refieren a grupos anulares heteroaromáticos que tienen de cinco a catorce miembros, incluyendo anillos heteroaromáticos monocíclicos y anillos aromáticos policíclicos en los que un anillo aromático
10 monocíclico se condensa a uno o más anillos aromáticos diferentes. Los grupos heteroarilo tienen uno o más heteroátomos en el anillo. También se incluye dentro del alcance del término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático está "condensado" a uno o más anillos no aromáticos (carbocíclicos o heterocíclicos), donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático. El anillo heteroaromático 6,5 bicíclico, como se usa en el presente documento, por ejemplo, es un anillo heteroaromático de seis miembros condensado a un segundo anillo de cinco miembros, en el que el radical o punto de unión está en el anillo de seis miembros. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo, incluyendo, por ejemplo, 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, tetrazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo, bencisoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo), y isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, o 4-isoquinolinilo).

Como se usa en el presente documento, "ciclo", "cíclico", "grupo cíclico" o "resto cíclico", incluyen sistemas anulares mono, bi y tricíclicos que incluyen arilo o heteroarilo cicloalifático, heterocicloalifático, carbocíclico, cada uno de los
30 cuales se ha definido previamente.

Como se usa en el presente documento, un "sistema anular bicíclico" incluye estructuras de 8-12 (por ejemplo, 9, 10 o 11) miembros que forman dos anillos, en las que los dos anillos tienen al menos un átomo en común (por ejemplo, 2 átomos en común). Los sistemas anulares bicíclicos incluyen arilos carbocíclicos bicicloalifáticos (por ejemplo, bicicloalquilo o bicicloalquenilo), bicicloheteroalifáticos, bicíclicos y heteroarilos bicíclicos.

Como se usa en el presente documento, un "sistema anular bicíclico puenteado" se refiere a un sistema anular heterocicloalifático bicíclico o un sistema anular bicíclico cicloalifático en los que los anillos están puenteados. Los ejemplos de sistemas anulares bicíclicos puenteados incluyen, pero sin limitación, adamantanilo, norbornanilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.2.3]nonilo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3-aza-biciclo[3.2.1]octilo y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.03.7]nonilo. Un sistema anular puenteado bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo y haloalquilo tal como trifluorometilo), alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo carbocíclico, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, (aril carbocíclico)oxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroílo, heteroaróílo, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, (aril carbocíclico)carbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxí, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo o carbamoílo.

Como se usa en el presente documento, "puente" se refiere a un enlace o un átomo o una cadena sin ramificar de átomos que conectan dos partes diferentes de una molécula. Los dos átomos que están conectados a través del puente (normalmente, aunque no siempre, dos átomos de carbono terciario) se representan como "cabezas de
55 puente".

Como se usa en el presente documento, el término "espiro" se refiere a sistemas anulares que tienen un átomo (normalmente un átomo cuaternario) como el único átomo común entre dos anillos.

La expresión "átomo del anillo" es un átomo, tal como C, N, O o S que está en el anillo de un grupo aromático, grupo cicloalquilo o anillo heterocíclico no aromático.

Un "átomo anular sustituible" en un grupo aromático es un átomo de carbono o de nitrógeno del anillo unido a un átomo de hidrógeno. El hidrógeno puede reemplazarse opcionalmente con un grupo sustituyente adecuado. Por lo tanto, la expresión "átomo anular sustituible" no incluye los átomos de nitrógeno o de carbono del anillo que se comparten cuando dos anillos están condensados. Además, el "átomo del anillo sustituible" no incluye átomos de

carbono o nitrógeno en el anillo cuando la estructura representa que ya están unidos a un resto distinto de hidrógeno.

5 El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituído)).

10 Como se usa en el presente documento, un aralquilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido tanto en la porción alquilo como la porción arilo. A menos que se indique otra cosa, como se usa en el presente documento, aralquilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido en la porción arilo.

15 En algunas realizaciones, un grupo alifático o heteroalifático, o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan entre los que se han enumerado anteriormente, por ejemplo, en las definiciones de J^{A} , J^{B} , J^{C1} , J^{D1} y J^{E1} . Otros sustituyentes adecuados incluyen los enumerados como adecuados para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo carbocíclico y adicionalmente incluyen los siguientes: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNHR}^*$, $=\text{NN}(\text{R}^*)_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{NNHCO}_2(\text{alquilo})$, $=\text{NNHSO}_2(\text{alquilo})$, o $=\text{NR}^*$, en los que cada R^* se selecciona independientemente entre hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R^* se seleccionan entre NH_2 , $\text{NH}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , OH , $\text{O}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, NO_2 , CN , CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, $\text{O}(\text{halo alifático } \text{C}_{1-4})$, o halo(alifático $\text{C}_{1-4})$, en los que cada uno de los grupos alifático C_{1-4} anteriores de R^* está sin sustituir.

25 En algunas realizaciones, los sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático incluyen los que se han usado anteriormente, por ejemplo, en las definiciones de J^{B} , J^{D1} y J^{E1} . Otros sustituyentes adecuados incluyen $-\text{R}^+$, $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{CO}_2\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{SO}_2\text{R}^+$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{NH})-\text{N}(\text{R}^+)_2$, o $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^+$; en los que R^+ es hidrógeno, un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, $-\text{O}(\text{Ph})$ opcionalmente sustituido, $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ opcionalmente sustituido, $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{Ph})$ opcionalmente sustituido; $-\text{CH}=\text{CH}(\text{Ph})$ opcionalmente sustituido; o un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre, o, dos casos independientes de i R^+ , en el mismo sustituyente o diferentes sustituyentes, tomados junto con el átomo o átomos a los que cada grupo R^+ está unido, forman un anillo heterociclilo, arilo carbocíclico, o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros, en los que dicho anillo heteroarilo o heterociclilo tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático o el anillo fenilo de R^+ se seleccionan entre NH_2 , $\text{NH}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , OH , $\text{O}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, NO_2 , CN , CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, $\text{O}(\text{haloalifático } \text{C}_{1-4})$, o halo(alifático $\text{C}_{1-4})$, en los que cada uno de los anteriores grupos alifáticos C_{1-4} de R^+ está sin sustituir.

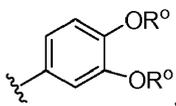
40 En algunas realizaciones, un grupo arilo carbocíclico (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo carbocíclico o heteroarilo se seleccionan entre los que se han enumerado anteriormente, por ejemplo, en las definiciones de J^{A} , J^{B} , J^{C1} , J^{D1} y J^{E1} . Otros sustituyentes adecuados incluyen: halógeno; $-\text{R}^\circ$; $-\text{OR}^\circ$; $-\text{SR}^\circ$; 1,2-metilenodioxi; 1,2-etilenodioxi; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R° ; $-\text{O}(\text{Ph})$ opcionalmente sustituido con R° ; $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{Ph})$, opcionalmente sustituido con R° ; $-\text{CH}=\text{CH}(\text{Ph})$, opcionalmente sustituido con R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{CO}_2\text{R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{CO}_2\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{CO}_2\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^\circ$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; o $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^\circ$; en los que cada caso independientemente de R° se selecciona entre hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir, fenilo, $-\text{O}(\text{Ph})$, o $-\text{CH}_2(\text{Ph})$, o, dos casos independientes de R° , en el mismo sustituyente o diferentes sustituyentes, tomados junto con el átomo o átomos a los que cada grupo R° está unido, forman un anillo heterociclilo, arilo carbocíclico o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros, en los que dicho anillo heteroarilo o heterociclilo tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R° se seleccionan entre NH_2 , $\text{NH}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , OH , $\text{O}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, NO_2 , CN , CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, $\text{O}(\text{haloalifático } \text{C}_{1-4})$, o haloalifático C_{1-4} , CHO , $\text{N}(\text{CO})(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, en los que cada uno de los anteriores grupos alifáticos C_{1-4} de R° está sin sustituir.

60 Se dice que los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromático que están sustituidos en un nitrógeno del anillo y unidos al resto de la molécula en un átomo de carbono del anillo están N sustituidos. Por ejemplo, un grupo N alquilo piperidinilo está unido al resto de la molécula en la posición dos, tres o cuatro del anillo de piperidinilo y sustituido en el nitrógeno del anillo con un grupo alquilo. Los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromático, tal como pirazinilo, que están sustituidos en un nitrógeno del anillo y unidos al resto de la molécula en un segundo átomo de nitrógeno del anillo se dice que son N' sustituido-N-heterociclos. Por ejemplo, un grupo N' acil N-pirazinilo está unido al resto de la molécula en un átomo de nitrógeno del anillo y sustituido en el segundo átomo de

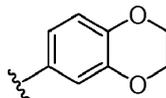
nitrógeno del anillo con un grupo acilo.

El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

5 Como se ha detallado anteriormente, en algunas realizaciones, dos casos independientes de R° (o R⁺, o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento), pueden tomarse junto con el átomo o átomos a los que la variable está unida para formar un anillo heterociclilo, arilo carbocíclico o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros. Los anillos ejemplares que se forman cuando dos casos independientes de R° (o R⁺, o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) se toman junto con el átomo o átomos a los que cada variable está unida incluyen, pero sin limitación, los siguientes: a) dos casos independientes de R° (o R⁺, o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) que se unen al mismo átomo y se toman junto con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo, N(R°)₂, donde ambas apariciones de R° se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, o morfolin-4-ilo; y b) dos casos independientes de R° (o R⁺, o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) que se unen a diferentes átomos y se toman junto con ambos de estos átomos para formar un anillo, por ejemplo, donde un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de OR°



20 estas dos apariciones de R° se toman junto con los átomos de oxígeno a los que están unidas para formar un anillo que contiene oxígeno de 6 miembros condensado:



25 Se apreciará que puede formarse una diversidad de anillos diferentes cuando dos casos independientes de R° (o R⁺, o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) se toman junto con el átomo o átomos a los que cada variable está unida y que los ejemplos que se han detallado anteriormente no pretenden ser limitantes.

30 En algunas realizaciones, una cadena alquilo o alifática puede interrumpirse opcionalmente con otro átomo o grupo. Esto significa que una unidad de metileno de la cadena alquilo o alifática se reemplaza opcionalmente con dicho otro átomo o grupo. Los ejemplos de dichos átomos o grupos incluirán, pero sin limitación, los enumerados en las definiciones de Q¹, Y¹, Q² y Q³. Los ejemplos adicionales incluyen -NR-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR-, -C(=N-CN)-, -NRCO-, -NRC(O)O-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRSO₂NR-, -SO-, o -SO₂-, en los que R es como se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "amino" se refiere a -NR^XR^Y en el que cada uno de R^X y R^Y es independientemente -H, alifático C₁-C₆, un carbociclo C₃₋₇ no aromático, un arilo o heteroarilo carbocíclico de 5-6 miembros, o un heterociclo no aromático de 4-7 miembros, estando cada uno de los cuales independientemente definido en el presente documento y opcionalmente sustituido. Los sustituyentes adecuados para el carbociclo, arilo carbocíclico, heteroarilo y heterociclo incluyen cada uno independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), y -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, en los que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), y -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Los sustituyentes adecuados para el alifático C₁-C₆ (incluyendo alquilo C₁-C₆) incluyen halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -O(alquilo C₁-C₆), -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, fenilo, un heteroarilo de 5-6 miembros, un heterociclo no aromático de 5-6 miembros, y un carbociclo C₃-C₇, en los que cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), y alcoxi C₁-C₄, y en los que cada uno de dicho fenilo, heteroarilo, heterociclo y carbociclo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que se han descrito anteriormente para el carbociclo, arilo carbocíclico, heteroarilo y heterociclo representados por R^X y R^Y. En algunas realizaciones, cada uno de R^X y R^Y es independientemente -H, un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un carbociclo C₃₋₈ no aromático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada uno de R^X y R^Y es independientemente -H o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada uno de R^X y R^Y es independientemente -H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -

NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄) y alcoxi C₁₋₄. Los ejemplos de grupos amino incluyen -NH₂, amino alifático, alquilamino, dialquilamino o arilamino. Como se usa en el presente documento, un grupo "amino alifático" se refiere a -NR^XR^Y en el que R^X es un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente; y R^Y es -H o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. Como se usa en el presente documento, un grupo "alquilamino" se refiere a -NHR^X en el que R^X es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. Como se usa en el presente documento, un grupo "dialquilamino" se refiere a -NR^XR^Y en el que cada uno de R^X y R^Y es independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. Como se usa en el presente documento, un grupo "arilamino" se refiere a -NR^XR^Y en el que R^X es arilo carbocíclico o heteroarilo de 5-6 miembros, y R^Y es -H o arilo carbocíclico o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada uno de dichos grupos arilo carbocíclicos y heteroarilo está independiente y opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. Cuando el término "amino" no es el grupo terminal (por ejemplo, alquilcarbonilamino), se representa por -NR^X-. R^X tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente. En una realización, el grupo amino es -NH₂ o un amino alifático. En otra realización, el grupo amino es -NH₂, alquilamino o dialquilamino. En otra realización más, el grupo amino es -NH₂ o un arilamino. En otra realización más, el grupo amino es -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) o -N(alquilo C₁₋₆)₂, en el que cada uno de los grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄) y alcoxi C₁₋₄.

Como se usa en el presente documento, un "amido" incluye tanto "aminocarbonilo" como "carbonilamino". Estos términos, cuando se usan en solitario o junto con otro grupo, se refieren a un grupo amido, tal como N(R^XR^Y)-C(O)- o R^YC(O)-N(R^X)- cuando se usan terminalmente y -C(O)-N(R^X)- o -N(R^X)-C(O)- cuando se usan internamente, en los que R^X y R^Y se han definido anteriormente. Los ejemplos de grupos amido incluyen alquilamido (tal como alquilcarbonilamino o alquilcarbonilamino o alquilaminocarbonilo), (heterocicloalifático)amido, (heteroaralquil)amido, (heteroaril)amido, (heterocicloalquil)alquilamido, arilamido, aralquilamido, (cicloalquil)alquilamido, o cicloalquilamido. En algunas realizaciones, el grupo amido es -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -N(alquil C₁₋₆)C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), o -C(O)NH(alquilo C₁₋₆)₂, en los que cada uno de dicho alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄) y alcoxi C₁₋₄. En algunas realizaciones, el grupo amido es -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -N(alquil C₁₋₆)C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), o -C(O)NH(alquilo C₁₋₆)₂, en los que cada uno de los grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄) y alcoxi C₁₋₄.

Como se usa en el presente documento, un grupo "urea" se refiere a la estructura -NR^X-CO-NR^YR^Z y un grupo "tiourea" se refiere a la estructura -NR^X-CS-NR^YR^Z cuando se usa terminalmente y -NR^X-CO-NR^Y- o -NR^X-CS-NR^Y- cuando se usa internamente, en el que cada uno de R^X, R^Y, y R^Z es independientemente como se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "acilo" se refiere a un grupo formilo o R^X-C(O)- (tal como -alquil-C(O)-, también denominado como "alquilcarbonilo") donde R^X y "alquilo" se han definido previamente. Acetilo y pivaloilo son ejemplos de grupos acilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "carboxi" se refiere a -COOH, -COOR^X, -OC(O)H, -OC(O)R^X cuando se usa como un grupo terminal; o -OC(O)- o -C(O)O- cuando se usa como un grupo interno, en el que R^X es como se ha definido anteriormente.

El término "hidroxilo" o "hidroxilo" o "resto de alcohol" se refiere a -OH.

Como se usa en el presente documento, un "alcoxicarbonilo", que se incluye por el término carboxi, usado en solitario o junto con otro grupo, se refiere a un grupo tal como (alquil-O)-C(O)-.

Como se usa en el presente documento, un "carbonilo" se refiere a -C(O)-.

Como se usa en el presente documento, un "oxo" se refiere a =O.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi", o "alquiltio", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la molécula a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi" por ejemplo, -O-alquilo) o azufre ("alquiltio" por ejemplo, -S-alquilo).

Como se usa en el presente documento, los términos "halógeno", "halo" y "hal" se refieren a F, Cl, Br o I.

Como se usa en el presente documento, el término "ciano" o "nitrito" se refieren a -CN o -C≡N.

Las expresiones "alcoxialquilo", "alcoxialqueno", "alcoxialifático" y "alcoxialcoxi" se refieren a alquilo, alqueno, alifático y alcoxi, respectivamente.

alifático o alcoxi, según pueda ser el caso, sustituidos con uno o más grupos alcoxi.

Las expresiones "haloalquilo", "haloalqueno", "haloalifático" y "haloalcoxi" se refieren a alquilo, alqueno, alifático o alcoxi, según pueda ser el caso, sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Este término incluye grupos alquilo perfluorados, tales como $-\text{CF}_3$ y $-\text{CF}_2\text{CF}_3$.

Las expresiones "cianoalquilo", "cianoalqueno", "cianoalifático" y "cianoalcoxi" se refieren a alquilo, alqueno, alifático o alcoxi, según pueda ser el caso, sustituidos con uno o más grupos ciano. En algunas realizaciones, el cianoalquilo es (NC)-alquil-.

Las expresiones "aminoalquilo", "aminoalqueno", "aminoalifático" y "aminoalcoxi" se refieren a alquilo, alqueno, alifático o alcoxi, según pueda ser el caso, sustituidos con uno o más grupos amino, en los que el grupo amino es como se ha definido anteriormente. En algunas realizaciones, el aminoalifático es un grupo alifático $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido con uno o más grupos $-\text{NH}_2$. En algunas realizaciones, el aminoalquilo se refiere a la estructura $(\text{R}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}})\text{N}$ -alquil-, en la que cada uno de R^{X} y R^{Y} es independientemente como se ha definido anteriormente. En algunas realizaciones específicas, el aminoalquilo es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido con uno o más grupos $-\text{NH}_2$. En algunas realizaciones específicas, el aminoalqueno es alqueno $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido con uno o más grupos $-\text{NH}_2$. En algunas realizaciones, el aminoalcoxi es $-\text{O}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) en el que el grupo alquilo está sustituido con uno o más grupos $-\text{NH}_2$.

Las expresiones "hidroxialquilo", "hidroxialifático" e "hidroxialcoxi" se refieren a alquilo, alifático o alcoxi, según pueda ser el caso, sustituidos con uno o más grupos $-\text{OH}$.

Las expresiones "alcoxialquilo", "alcoxialifático" y "alcoxialcoxi" se refieren a alquilo, alifático o alcoxi, según pueda ser el caso, sustituidos con uno o más grupos alcoxi. Por ejemplo, un "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo tal como (alquil-O)-alquil-, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "carboxialquilo" significa alquilo sustituido con uno o más grupos carboxi, en el que alquilo y carboxi son como se han definido anteriormente.

En algunas realizaciones, cada uno de los grupos amino a los que se hace referencia en las descripciones para las variables de las Fórmulas Estructurales I-VI y XI(A)-XIV (por ejemplo, R^6 , R^7 , $\text{J}^{\text{E}1}$, R , R' , R'' , R^* , R^{a} , R^{b} y R^{c}) anteriores es independientemente $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{NH}$ (carbociclo $\text{C}_3\text{-C}_6$), $-\text{N}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)₂, o $-\text{N}$ (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)(carbociclo $\text{C}_3\text{-C}_6$), en los que dichos grupos alquilo y carbociclo están cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{N}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)₂, $-\text{OCO}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{CO}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$; cada uno de los grupos carboxi a los que se hace referencia en las descripciones para las variables de las Fórmulas Estructurales I-VI y XI(A)-XIV (por ejemplo, R^6 , R^7 , $\text{J}^{\text{E}1}$, R , R' , R'' , R^* , R^{a} , R^{b} y R^{c}) anteriores es independientemente $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{OC}(\text{O})$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (carbociclo $\text{C}_3\text{-C}_6$), $-\text{OC}(\text{O})$ (carbociclo $\text{C}_3\text{-C}_6$), o $-\text{CO}_2\text{H}$, en los que dichos grupos alquilo y carbociclo están cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{N}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)₂, $-\text{OCO}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{CO}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$; cada uno de los grupos amido a los que se hace referencia en las descripciones para las variables de las Fórmulas Estructurales I-VI y XI(A)-XIV (por ejemplo, R^6 , R^7 , $\text{J}^{\text{E}1}$, R , R' , R'' , R^* , R^{a} , R^{b} y R^{c}) anteriores es independientemente $-\text{NHC}(\text{O})$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{N}$ (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$) $\text{C}(\text{O})$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)₂, $-\text{NHC}(\text{O})$ (carbociclo $\text{C}_3\text{-C}_6$), $-\text{N}$ (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$) $\text{C}(\text{O})$ (carbociclo $\text{C}_3\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (carbociclo $\text{C}_3\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)(carbociclo $\text{C}_3\text{-C}_6$), o $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, en las que dichos grupos alquilo y carbociclo están cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{N}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)₂, $-\text{OCO}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{CO}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$; cada uno de los grupos aminoalquilo a los que se hace referencia en las descripciones para las variables de las Fórmulas Estructurales I-VI y XI(A)-XIV (por ejemplo, R^8 , R^9 , y R'') anteriores es independientemente un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido con uno o más grupos amino seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), y $-\text{N}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)₂; y cada uno de los grupos aminoalcoxi a los que se hace referencia en las descripciones para las variables de las Fórmulas Estructurales I-VI y XI(A)-XIV (por ejemplo, R^8 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R , R' , y R'') anteriores es independientemente un grupo $-\text{O}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) en el que el grupo alquilo está sustituido con uno o más grupos amino seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), y $-\text{N}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)₂.

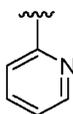
En algunas realizaciones, cada uno de los grupos amino a los que se hace referencia en las descripciones para las variables de las Fórmulas Estructurales I-VI y XI(A)-XIV (por ejemplo, R^6 , R^7 , $\text{J}^{\text{E}1}$, R , R' , R'' , R^* , R^{a} , R^{b} y R^{c}) anteriores es independientemente $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), o $-\text{N}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)₂, en las que dichos grupos alquilo están cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{N}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)₂, $-\text{OCO}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{CO}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$; cada uno de los grupos carboxi a los que se hace referencia en las descripciones para las variables de las Fórmulas Estructurales I-VI y XI(A)-XIV (por ejemplo, R^6 , R^7 , $\text{J}^{\text{E}1}$, R , R' , R'' , R^* , R^{a} , R^{b} y R^{c}) anteriores es independientemente $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (alquilo

5 C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), o -CO₂H, en las que dichos grupos alquilo están cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que
 10 consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), y alcoxi C₁-C₄; cada uno de los grupos amido a los que se hace referencia en las descripciones para las variables de las Fórmulas Estructurales I-VI y XI(A)-XIV (por ejemplo, R⁶, R⁷, J^{E1}, R, R', R'', R*, R^a, R^b y R^c) anteriores es independientemente -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, o -C(O)NH₂, en las que dichos grupos alquilo están cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el
 15 grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), y alcoxi C₁-C₄; cada uno de los grupos aminoalquilo a los que se hace referencia en las descripciones para las variables de las Fórmulas Estructurales I-VI y XI(A)-XIV (por ejemplo, R⁸, R⁹, y R'') anteriores es independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos amino seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), y -N(alquilo C₁-C₄)₂; y cada uno de los grupos aminoalcoxi a los que se hace referencia en las descripciones para las variables de las Fórmulas Estructurales I-VI y XI(A)-XIV (por ejemplo, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R, R', y R'') anteriores es independientemente es un grupo -O(alquilo C₁-C₆) en el que el grupo alquilo está sustituido con uno o más grupos amino seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), y -N(alquilo C₁-C₄)₂.

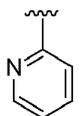
20 Las expresiones "grupo de protección" y "grupo protector" como se usan en el presente documento, son intercambiables y se refieren a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más grupos funcionales deseados en un compuesto con múltiples sitios de reacción. En ciertas realizaciones, un grupo protector tiene una o más, o específicamente cada una, de las siguientes características: a) se añade selectivamente a un grupo funcional con un rendimiento para dar un sustrato protegido que es b) estable a reacciones que se producen en uno o más de
 25 los otros sitios reactivos; y c) puede eliminarse selectivamente con un rendimiento mediante reactivos que no atacan el grupo funcional regenerado y desprotegido. Como se entenderá por un experto en la técnica, en algunos casos, los reactivos no atacan otros grupos reactivos en el compuesto. En otros casos, los reactivos también pueden reaccionar con otros grupos reactivos en el compuesto. Los ejemplos de grupos protectores se detallan en Greene, T. W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999 (y otras ediciones del libro). La expresión "grupo protector de nitrógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos de nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos también poseen las características ilustradas para un grupo protector anterior, y ciertos grupos protectores de nitrógeno ejemplares también se detallan en el Capítulo 7 en Greene, T.W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis",
 30 Tercera Edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999.

Como se usa en el presente documento, la expresión "resto desplazable" o "grupo saliente" se refiere a un grupo que está asociado a un grupo alifático o aromático como se define en el presente documento y está sujeto a desplazarse mediante ataque nucleófilo mediante un nucleófilo.

40 A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, cis-trans, conformacionales y rotacionales) de la estructura. Por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace (Z) y (E), y los isómeros conformacionales (Z) y (E) se incluyen en esta invención, a menos que únicamente uno de los isómeros se dibuje específicamente. Como se entenderá por un experto en la técnica, un sustituyente puede girar libremente alrededor de cualquier enlace giratorio. Por ejemplo, un sustituyente dibujado como



también representa



50 Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas, cis/trans, conformacionales y rotacionales de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

55 A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieran únicamente en presencia de uno o más átomos enriquecidos con

isótopos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto para el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas Estructurales I-VI (por ejemplo, las Fórmulas Estructurales I, IA, II, III, IV, V y VI) y XI(A)-XIV (por ejemplo, las Fórmulas Estructurales XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII, y XIV) que tienen -D en la posición correspondiente a R^2 también están dentro del alcance de esta invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos. Dichos compuestos, especialmente análogos de deuterio, también pueden ser terapéuticamente útiles.

Las expresiones "un enlace" y "ausente" se usan de forma intercambiable para indicar que un grupo está ausente.

Los compuestos descritos en el presente documento se definen en el presente documento por sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Cuando se hace referencia a un compuesto tanto por una estructura química como un nombre químico, y la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto.

Sales, solvatos, clatratos, profármacos y otros derivados farmacéuticamente aceptables

Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma libre, o, cuando sea apropiado, en forma de sales. Las sales que son farmacéuticamente aceptables son de interés particular ya que son útiles en la administración de los compuestos descritos a continuación para fines médicos. Las sales que no son farmacéuticamente aceptables son útiles en los procesos de fabricación, con fines de aislamiento y purificación, y en algunos casos, para su uso en la separación de formas estereoisoméricas de los compuestos descritos en el presente documento o intermedios de los mismos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de un compuesto que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin demasiados efectos secundarios, tales como, toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, y son proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable.

Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y col., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación de los compuestos.

Cuando el compuesto descrito en el presente documento contiene un grupo básico, o un bioisómero suficientemente básico, las sales de adición de ácidos pueden prepararse 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y 2) aislando la sal formada de esta manera. En la práctica, las sales de adición de ácidos pueden ser una forma más cómoda para su uso y el uso de la sal equivale al uso de la forma básica libre.

Los ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros métodos usados en la técnica, tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, gluconato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

Cuando el compuesto descrito en el presente documento contiene un grupo carboxi o un bioisómero suficientemente ácido, las sales de adición de bases pueden prepararse 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada y 2) aislando la sal formada de esta manera. En la práctica, el uso de la sal de adición de bases puede ser más conveniente y el uso de la forma de sal equivale inherentemente al uso de la forma de ácido libre. Las sales obtenidas a partir de las bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, litio y potasio), de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio y calcio), de amonio y $\text{N}^+(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_4$. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos desvelados en el presente documento. Pueden obtenerse productos solubles en agua o aceite o dispersables mediante dicha cuaternización.

Las sales de adición básicas incluyen sales de metales y de amina farmacéuticamente aceptables. Las sales de metales adecuadas incluyen sodio, potasio, calcio, bario, cinc, magnesio y aluminio. Normalmente, se prefieren las

sales de sodio y potasio. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio no tóxico, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Las sales de adición de bases inorgánicas adecuadas se preparan a partir de bases metálicas que incluyen hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de cinc y similares. Las sales de adición de bases de amina adecuadas se preparan a partir de aminas que se usan con frecuencia en la química médica debido a su baja toxicidad y aceptabilidad para uso médico. Amoniac, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, dicitohexilamina y similares.

Pueden emplearse otros ácidos y bases, aunque no sean farmacéuticamente aceptables, en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos descritos en el presente documento y sus sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables.

Ha de apreciarse que esta invención incluye mezclas/combinaciones de diferentes sales farmacéuticamente aceptables y también mezclas/combinaciones de compuestos en forma libre y sales farmacéuticamente aceptables.

Además de los compuestos descritos en el presente documento, también pueden emplearse solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos) y clatratos de estos compuestos en composiciones para tratar o prevenir los trastornos identificados en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, la expresión "solvato farmacéuticamente aceptable", es un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables con uno de los compuestos descritos en el presente documento. El término solvato incluye hidratos (por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares).

Como se usa en el presente documento, el término "hidrato" se refiere a un compuesto descrito en el presente documento o una sal del mismo que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa en el presente documento, el término "clatrato" se refiere a un compuesto descrito en el presente documento o una sal del mismo en forma de una estructura cristalina que contiene espacios (por ejemplo, canales) que tienen una molécula huésped (por ejemplo, un disolvente o agua) atrapada dentro.

Además de los compuestos descritos en el presente documento, también pueden emplearse derivados farmacéuticamente aceptables o profármacos de estos compuestos en composiciones para tratar o prevenir los trastornos identificados en el presente documento.

Un "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier éster farmacéuticamente aceptable, sal de un éster u otro derivado o sal del mismo de un compuesto descrito en el presente documento que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto descrito en el presente documento o un metabolito activo de forma inhibidora o residuo del mismo. Los derivados o profármacos particularmente favorecidos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos cuando dichos compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que mejoren la administración del precursor a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con respecto a las especies precursoras.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto descrito en el presente documento. Los profármacos pueden volverse activos tras dicha reacción en condiciones biológicas, o pueden tener actividad en sus formas sin reaccionar. Los ejemplos de profármacos contemplados en esta invención incluyen, pero sin limitación, análogos o derivados de compuestos de la invención que comprenden restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidas biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos descritos en el presente documento que comprenden restos -NO, -NO₂, -ONO o -ONO₂. Los profármacos pueden prepararse típicamente usando métodos ya conocidos, tales como los descritos por BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed).

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" es un aducto o derivado que, tras la administración a un paciente que lo necesita, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se describe de otro modo en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo. Los ejemplos de derivados farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, ésteres y sales de dichos ésteres.

Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento incluyen, sin limitación, ésteres, ésteres aminoacídicos, ésteres de biohidrolizables, sales metálicas y ésteres de sulfonato.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse en forma de composiciones farmacéuticas que además comprenden un portador, diluyente, adyuvante o vehículo, farmacéuticamente aceptables. En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención descrito anteriormente, y un portador, diluyente, adyuvante o vehículo, farmacéuticamente aceptables. En una realización, la presente invención consiste en una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, diluyente, adyuvante o vehículo, farmacéuticamente aceptables. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuadamente seleccionados con respecto a la forma prevista para la administración, y compatibles con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Una "cantidad eficaz" incluye una "cantidad terapéuticamente eficaz" y una "cantidad profilácticamente eficaz". La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz para tratar y/o mejorar una infección gripal por virus en un paciente infectado con gripe. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz para prevenir y/o disminuir de manera sustancial las posibilidades o amplitud de un brote de gripe viral. Los ejemplos de cantidades eficaces se han descrito anteriormente en la sección titulada Usos de los compuestos desvelados.

Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede contener ingredientes inertes que no inhiban de manera indebida la actividad biológica de los compuestos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables deberían ser biocompatibles, por ejemplo, no tóxicos, no inflamatorios, no inmunógenos, y carecer de otras reacciones o efectos colaterales, indeseados, cuando se los administra a un sujeto. Pueden emplearse técnicas convencionales para la formulación de los compuestos farmacéuticos.

El portador, adyuvante, o vehículo, farmacéuticamente aceptables, como se usa en el presente documento, incluye cada uno y la totalidad de los disolventes, diluyentes, u otros vehículos líquidos, adyuvantes para la dispersión o solución, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes de espesamiento o emulsiónamiento, agentes conservadores, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, en función de la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) desvela varios vehículos utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Salvo en la medida en algún medio portador convencional sea incompatible con los compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, por el hecho de producir cualquier efecto biológico indeseado, o por el hecho de alguna otra manera interactuar de manera perjudicial con cualesquiera otros componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, se considera que su uso se halla dentro del alcance de esta invención. Como se usa en el presente documento, la expresión "efectos secundarios" abarca los efectos indeseados y adversos de una terapia (por ejemplo, de un agente profiláctico o terapéutico). Los efectos secundarios son siempre indeseables, pero los efectos no deseados no son necesariamente adversos. Un efecto adverso debido a una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) puede ser perjudicial o incómodo o arriesgado. Los efectos secundarios incluyen, pero sin limitación, fiebre escalofríos, letargo, toxicidades gastrointestinales (que incluyen ulceraciones y erosiones gástricas e intestinales), náuseas, vómitos, neurotoxicidades, toxicidades renales (que incluyen afecciones tales como la necrosis papilar y la nefritis intersticial crónica), toxicidades hepáticas (que incluyen elevados niveles de encima hepática en el suero), mielotoxicidades (que incluyen leucopenia, mielosupresión, trombocitopenia y anemia), boca seca, gusto a metal, prolongación de la gestación, debilidad, somnolencia, dolor (que incluye dolores musculares, dolores en los huesos y dolor de cabeza), pérdida del cabello, astenia, mareos, síntomas extrapiramidales, acatisia, trastornos cardiovasculares y disfunción sexual.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero (tales como albúmina de suero humano), sustancias tampón (tales como Twin 80, fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio), mezclas glicéridas de ácidos grasos vegetales saturados, sales de electrolitos (tales como sulfato de protamina), hidrogenofosfato disódico o los electrolitos (tales sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, o sales de cinc), sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque polietileno-polioxiopropileno, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sucrosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en forma de polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceites de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; un propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tal como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones tamponantes de fosfato lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato

de magnesio, así como también agentes de coloración, agentes de liberación, agentes de revestimiento, endulzantes, saporíferos y aromatizantes, agentes de conservación y antioxidantes también pueden hallarse presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del especialista responsable de las formulaciones.

5 Métodos de administración

Los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables que se han descrito anteriormente pueden administrarse a seres humanos y a otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópicamente (por ejemplo mediante polvos, pomadas o gotas), por vía bucal tal como mediante un pulverizador oral o nasal, o similares, en función de la gravedad de la infección que se está tratando.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes de uso común en la técnica tales como por ejemplo agua u otro solvente, agentes de solubilización y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones florales pueden también contener adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes endulzantes, saporíferos y aromatizantes.

Es posible formular preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables y estériles de acuerdo con la técnica conocida, por ejemplo suspensiones acuosas u oleaginosas, de acuerdo con la técnica conocida, por lo cual se utilizan agentes de dispersión, de humectación y de suspensión adecuados. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril, en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, el fondo de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer, U.S.P., y de una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, a título de disolvente o medio de suspensión se utilizan convencionalmente aceites fijos estériles. Para esta finalidad puede emplearse cualquier aceite fijo blando inclusive mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se utilizan aceites grasos tales como ácido oleico.

Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene las bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas o dispersas en agua estéril, o mediante otro medio inyectable estéril antes del uso.

A efecto de prolongar el efecto de un compuesto descrito en el presente documento, es frecuentemente deseable ralentizar la absorción del compuesto entregado mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con una pobre solubilidad en el agua. La velocidad de la absorción del compuesto depende en tal caso de su velocidad de disolución, la cual a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. Como alternativa, se lleva a cabo la absorción retardada de un compuesto administrado parenteralmente, para lo cual se disuelve o suspende el compuesto en un vehículo aceite. Se preparan formas de deposiciones inyectables mediante la formación de matrices de microcápsula del compuesto en materiales biodegradables tales como poliláctido - poliglicólido. En función de la relación entre compuesto y polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, es posible controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También es posible preparar formulaciones de posición inyectables mediante el atrapamiento del compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos del cuerpo.

Las composiciones para administración rectal o vaginal abarcan específicamente supositorios que pueden prepararse mediante el mezclado de compuestos descritos en el presente documento con excipientes o vehículos adecuados no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorios, que son sólidos a la temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal, y que por ello se derriten en el recto o cavidad vaginal, y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, se mezcla el componente activo con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico; b) aglutinantes tales como por ejemplo carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sucrosa, y acacia, c) agentes humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, determinados y silicatos, y carbonato de sodio; e) agentes retardadores de la solución, tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternarios; g) agentes de humectación tales como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita; e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato

de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede también comprender agentes tamponantes.

5 Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina blanda y de relleno duro, para lo cual se utilizan recipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como también polietilenglicoles de elevado peso molecular, y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, píldoras y gránulos, pueden prepararse mediante revestimientos y envolturas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica las formulaciones farmacéuticas. Pueden
10 opcionalmente contener agentes de opacidad y también pueden tener una composición que les permite liberar el o los ingredientes activos solamente, o preferiblemente, en determinadas partes del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden utilizarse, incluyen sustancias poliméricas y ceras. También es posible emplear composiciones sólidas de un tipo similar como materiales de relleno en cápsulas de gelatina blanda y con relleno duro para lo cual se utilizan recipientes tales como lactosa o
15 azúcar de leche así como también polietilenglicoles de elevado peso molecular, y similares.

También es posible microencapsular los compuestos activos para lo cual se utilizan uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosis sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con revestimientos y envolturas tales como revestimientos entéricos, revestimientos para el control de la liberación, y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas. En
20 tales formas de dosificación sólidas es posible mezclar el componente sólido junto con por lo menos un diluyente inerte tal como sucrosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden también comprender, como es práctica habitual, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la preparación de los comprimidos y otros adyuvantes para preparar los comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación
25 pueden también comprender agentes tamponantes. Pueden opcionalmente contener agentes de opacidad y también pueden tener una composición tal que liberan el o los principios activos solamente, o preferiblemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

30 Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto descrito en el presente documento incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhaladores o parches. Se mezcla el principio activo en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualesquiera agentes de conservación o amortiguadores necesarios en la medida de lo requerido. Dentro del alcance de esta invención también se consideran incluidas formulaciones nostálgicas, gotas óticas, y gotas oftálmicas. Adicionalmente, la presente invención considera el uso de parches transdérmicas, que tienen la ventaja
35 adicional de proveer una entrega controlada de un compuesto al cuerpo. Es posible preparar las formas de dosificación disolviendo o vertiendo el compuesto en el medio adecuado. También es posible utilizar reforzadores de la absorción para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. Es posible controlar la velocidad sea proveyendo una membrana controladora de la velocidad sea dispersando el compuesto en una matriz o gel de
40 polímero.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante spray de inhalación, tópicamente, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un reservorio implantado. La expresión
45 "parenteral" como se utiliza en el presente documento incluye, pero sin limitación, , inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasínovial, intrasternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal, o de infusión. Específicamente las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

Las formas inyectables estériles de las composiciones descritas en el presente documento pueden ser suspensiones
50 acuosas u aceitosas. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica, para lo cual se utilizan agentes de dispersión, de humectación y de suspensión, adecuados. La preparación inyectable estéril puede también ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como un solvente o medio de suspensión.
55 Para esta finalidad puede emplearse cualquier aceite fijo blando inclusive mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como también lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de castor especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones aceitosas pueden también
60 contener un diluyente o dispersante alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares de uso común en la formulación de forma de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Para los fines de la formulación también pueden utilizarse tensioactivos, tales como Tweens, Spans y otros agentes de emulsión o potenciadores de la biodisponibilidad, de uso común en la producción de formas de dosificación sólidos, líquidos, o de otras formulaciones, farmacéuticamente aceptables.

65 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden administrarse por vía oral en

cualquier dosificación oralmente aceptable, los que incluyen, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos de uso común incluyen pero sin limitación, lactosa y almidón de maíz. Típicamente también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieran suspensiones acuosas para uso oral, se combina el ingrediente activo con agentes de emulsión y de suspensión. Si se desea, es también posible añadir determinados agentes endulzantes, saporíferos o colorantes.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden administrarse en la forma de supositorios para administración rectal. Los mismos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y que por ello se derretirá en el recto de manera de liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden administrarse por vía tópica especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante la aplicación tópica, los que incluyen enfermedades del ojo, de la piel o del tracto intestinal inferior. Para cada uno de estas áreas u órganos se preparan fácilmente composiciones tópicas adecuadas.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse mediante una formulación para supositorios rectales (véase lo que precede) o mediante una formulación adecuada para enemas. También es posible emplear parches tópicamente transdérmicos.

Para aplicaciones tópicas, es posible formular las composiciones farmacéuticas en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera, emulsionantes y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuadas que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados se incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, sorbato 60, cera de esteres de cetilo, alcohol cetearílico, octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica de pH ajustado, o especialmente en solución salina estéril isotónica de pH ajustado, con o sin un agente de conservación tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, es posible formular las composiciones farmacéuticas en una pomada tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo a técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica, y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico y otros agentes de conservación, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes de solubilización y dispersión convencionales.

Los compuestos para su uso en los métodos de la invención pueden formularse en forma de una dosis unitaria. La expresión "forma de dosis unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos que experimentan un tratamiento conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente en asociación con un vehículo farmacéutico adecuado. La forma de dosis unitaria puede ser para una única dosis diaria o para una de múltiples dosis diarias (por ejemplo, de aproximadamente una a cuatro o más veces por día). Cuando se utilizan múltiples dosis diarias, la forma de la dosis unitaria puede ser la misma o diferente para cada dosis.

Ejemplos

Preparación de compuestos

Los compuestos desvelados en el presente documento, incluyendo aquellos de las Fórmulas Estructurales I-VI (por ejemplo, Fórmulas Estructurales I, IA, II, III, IV, V y VI) y XI(A)-XIV (por ejemplo, Fórmulas Estructurales XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII, y XIV) pueden prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, los documentos WO 2005/095400 y WO 2007/084557. Por ejemplo, los compuestos representados en las figuras 3-8 pueden prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, los documentos WO 2005/095400 y WO 2007/084557, y por las síntesis ejemplares que se describen a continuación. En particular, los compuestos representados en la figura 8 pueden prepararse como se describe en los documentos WO 2005/095400 y WO 2007/084557. Las síntesis de ciertos compuestos ejemplares de las Fórmulas Estructurales I-VI y XI(A)-XIV se describen a continuación. Generalmente, los compuestos de Fórmulas Estructurales I-VI y XI(A)-XIV pueden prepararse como se muestra en las síntesis opcionalmente con cualquier modificación apropiada deseada.

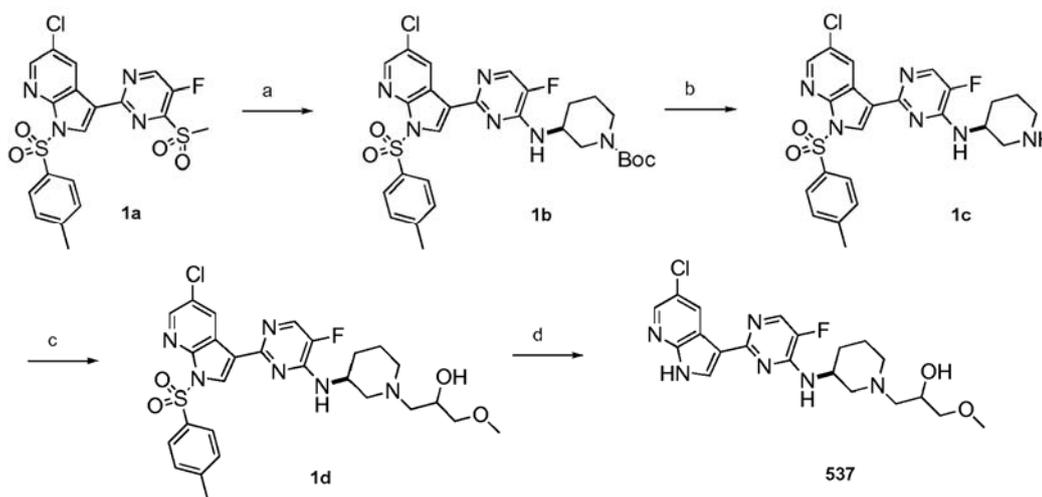
Métodos analíticos generales.

Como se usa en el presente documento el término TR (min) se refiere al tiempo de retención de LCMS, en minutos, asociado al compuesto. A menos que se indique otra cosa, el método empleado para obtener los tiempos de retención indicados es como se indica a continuación:

Columna: YMC-Pack Pro C18, 50 mm x 4,6 mm de di
Gradiente: metanol al 10-95 %/H₂O. Caudal: 1,5 ml/min. Detección UV-vis.

Metodología para la síntesis y caracterización de compuestos

A continuación se describe la síntesis de ciertos compuestos ejemplares de las Fórmulas Estructurales I-VI (por ejemplo, Fórmulas Estructurales I, IA, II, III, IV, V y VI) y XI(A)-XIV (por ejemplo, Fórmulas Estructurales XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII, y XIV). Los datos de RMN y espectroscopía de masas de ciertos compuestos específicos se resumen en las Tablas 1-5.

Esquema de Referencia 1

(a) (S)-1-Boc-3-aminopiperidina, ¹Pr₂NEt, DMF, 90 °C; (b) TFA, CH₂Cl₂ (c) 2-(metoximetil)oxirano, EtOH, microondas, 140 °C (d) LiOH 1 N, THF, microondas, 120 °C

Formación de 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1b).

A una solución de 5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilsulfonil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridina, 1a, (3,5 g, 7,5 mmol) y (3S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,8 g, 9,0 mmol) en DMF (32 ml) se le añadió diisopropiletilamina (2,6 ml, 15,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 75 minutos. La mezcla se enfrió a temp. ambiente y se diluyó en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera (3 veces), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0 %-10 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado 1b en forma de un sólido de color blanco.

TR LCMS = 4,6 (M+1) 601,5, (M-1) 599,6.

Formación de (S)-2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina (1c).

A una solución de (3S)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, 1b, (2,1 g, 3,5 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (20 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 75 min, la mezcla se concentró al vacío. El residuo en bruto se diluyó con EtOAc y se neutralizó con una solución 1 N de hidróxido sódico. La fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado (1c) en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,76 (d, J = 2,5, Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 3,1, 11,8 Hz, 1H), 2,99 - 2,94 (m, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,38 - 2,34 (m, 1H), 2,06 - 2,02 (m, 1H), 1,77 - 1,73 (m, 1H) y 1,63 - 1,50 (m, 2H) ppm. TR LCMS = 2,1 (M+1) 501,5, (M-1) 499,5.

Formación de 1-((S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metoxipropan-2-ol (1d).

5 A una solución de 2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonyl)pirrolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluoro-N-[(3S)-3-piperidil]pirimidin-4-amina, 1c, (0,20 g, 0,40 mmol) en etanol se le añadió 2-(metoximetil)oxirano (0,04 ml, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 5 minutos. La reacción se evaporó a sequedad y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %:CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado (1d).

10 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,54 - 4,50 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,35 - 3,17 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,19 (d, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,75 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,44 - 2,26 (m, 4H), 1,93 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,63 (m, 1H) y 1,23 (m, 1H) ppm.

15 TR LCMS = 2,4 (M+1) 589,6.

Formación de 1((S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metoxipropan-2-ol (537).

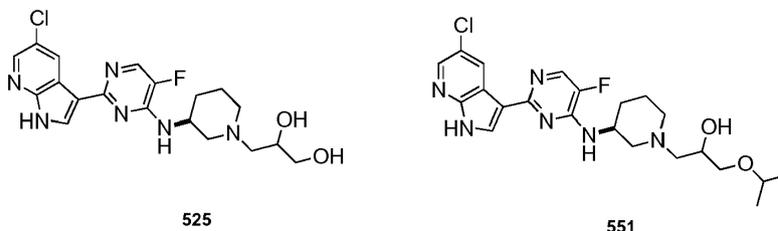
20 A una solución de 1-[(3S)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-1-piperidil]-3-metoxi-propan-2-ol, 1d, (0,15 g, 0,24 mmol) en THF se le añadió una solución 1 N de LiOH. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (dos veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5-20 %:CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado (537) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,09 (m, 2H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 4,5, 8,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 1H), 3,36 - 3,20 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,03 - 2,97 (m, 1H), 2,76 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,44 - 2,14 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,99 - 1,94 (m, 1H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 1,44 (m, 1H) y 1,23 - 1,15 (m, 1H) ppm.

30 TR LCMS = 1,6 (M+1) 435,5.

A continuación se describen otros análogos que pueden prepararse de la misma manera que 537:

35



3-((S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propano-1,2-diol (525)

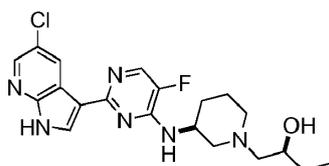
40 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,47 - 2,25 (m, 2H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 2H) y 1,45 (m, 1H) ppm.

45 TR LCMS = 1,5 (M+1) 421,5.

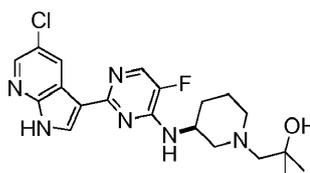
1-((S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-isopropoxipropan-2-ol (551).

50 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,16 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,37 (m, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,35 - 3,25 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,43 - 2,11 (m, 4H), 1,94 (m, 1H), 1,75 - 1,60 (m, 2H), 1,52 - 1,40 (M, 1H) y 1,10 - 0,99 (m, 6H).

TR LCMS = 1,7 (M+1) 463,4, (M-1) 461,5.



538



546

(5S)-1-((S)-3-(2-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)butan-2-ol (538).

5 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12,53 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,69 (dd, *J* = 2,5, 5,2 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,84 - 3,55 (m, 2H), 3,40 - 2,80 (m, 3H), 2,14 - 1,90 (m, 3H), 1,80 - 1,74 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,43 - 1,23 (m, 2H) y 0,96 - 0,85 (m, 3H) ppm.

TR LCMS = 1,6 (M+1) 419,6.

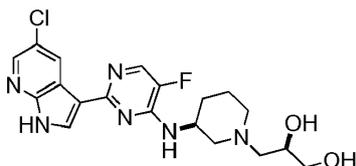
10

(5S)-1-(3-(2-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)-2-metilpropan-2-ol (546).

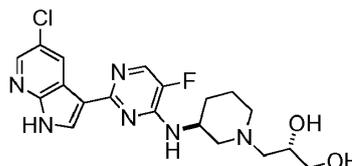
15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,60 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,45 - 4,42 (m, 1H), 3,09 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,75 - 2,59 (m, 4H), 2,40 (s, 2H), 1,94 - 1,70 (m, 4H) y 1,27 (s, 6H) ppm.

15

TR LCMS = 1,6 (M+1) 419,5.



588



587

20

(R)-3-((S)-3-(2-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)propano-1,2-diol (588).

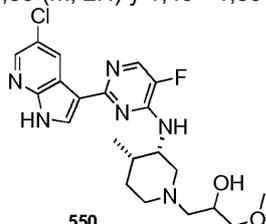
25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,47 - 4,44 (m, 1H), 4,35 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 1H), 3,64 - 3,62 (m, 1H), 3,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,02 - 2,98 (m, 1H), 2,78 - 2,73 (m, 1H), 2,37 (ddd, *J* = 12,8, 5,2, 5,2 Hz, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 1,99 - 1,89 (m, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 2H) y 1,46 - 1,43 (m, 1H) ppm. TR LCMS = 1,5 (M+1) 421,4, TR LCMS = 1,6 (M+1) 419,3.

25

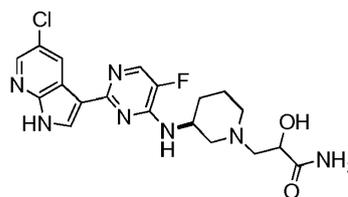
30

(S)-3-((S)-3-(2-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)propano-1,2-diol (587).

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,06 - 3,03 (m, 1H), 2,78 - 2,74 (m, 1H), 2,44 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,27 (dd, *J* = 12,9, 6,9 Hz, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 2,05 - 1,90 (m, 1H), 1,75 - 1,59 (m, 2H) y 1,49 - 1,39 (m, 1H) ppm.



550



603

35

1-((3S, 4S)-3-(2-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-ylamino)-4-metilpiperidin-1-yl)-3-metoxipropan-2-ol (550).

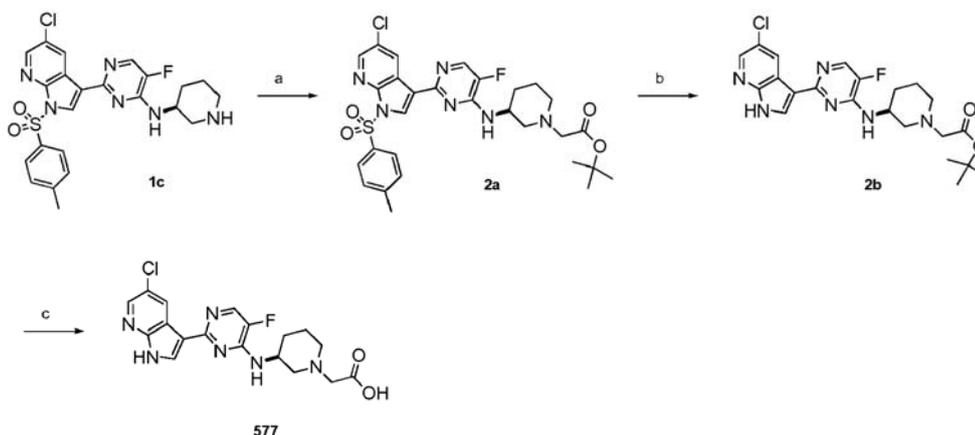
40 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12,3 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 2H), 6,72 - 6,62 (m, 1H), 4,61 (dd, *J* = 4,2, 10,0 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,75 - 3,71 (m, 1H), 3,34 - 3,22 (m, 1H), 3,22 (d, 3H), 2,88 - 2,42 (m, 4H), 2,41 - 2,25 (m, 4H), 1,93 (m, 1H), 1,56 (m, 2H) y 0,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). TR LCMS = 1,6 (M+1) 449,5.

40

3-((S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2-hidroxiopropanamida (603).

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,3 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 - 8,25 (m, 1H), 8,19 - 8,16 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,99 (dd, J = 3,5, 7,6 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,81 - 2,63 (m, 2H), 2,36 - 2,29 (m, 2H), 1,71 (s, 3H) y 1,51 - 1,44 (m, 2H) ppm.

Esquema de referencia 2



(a) bromoacetato de *tert*-butilo, Na₂CO₃, DMF (b) LiOH 1 N, THF, microondas, 120 °C, 10 min (c) TFA, CH₂Cl₂

10 Formación de 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (2a).

15 A una solución de 2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonyl)pirrolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluoro-N-[(3S)-3-piperidil]pirimidin-4-amina, 1c, (0,25 g, 0,50 mmol) en DMF se le añadieron bromoacetato de *tert*-butilo (0,08 ml, 0,55 mmol) y Na₂CO₃ (0,11 g, 0,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El precipitado de color blanco espeso resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de NaCl y se lavó con agua. El sólido de color blanco se disolvió en CH₂Cl₂ y la solución se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0 %-5 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado, 2a, en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,26 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,19 (s, 2H), 3,03 - 2,99 (m, 1H), 2,78 - 2,73 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 1,80 - 1,60 (m, 2H), 1,46 - 1,40 (m, 1H) y 1,36 (s, 9H) ppm.

TR LCMS = 2,8 (M+1) 615,6, (M-1) 613,6.

30 Formación de 2-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanoato de (S)-*tert*-butilo (2b).

35 A una solución de 2-[(3S)-3-[[2-(5-cloro-1-(p-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-1-piperidil]acetato de *tert*-butilo, 2a, (0,27 g, 0,44 mmol) en THF se le añadió una solución 1 N de LiOH. La mezcla de reacción se calentó por microondas a 120 grados durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc, después con isopropanol al 20 %/CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto resultante, 2b, se usó sin purificación adicional.

TR LCMS = 2,0 (M+1) 461,5.

40 Formación de ácido (S)-2-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanoico (577).

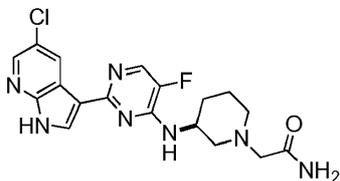
45 A una solución de 2-[(3S)-3-[[2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-1-piperidil]acetato de *tert*-butilo, 2b, (0,12 g, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró al vacío. El residuo en bruto se diluyó con MeOH al 5 %/CH₂Cl₂ y el precipitado de color blanco resultante se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado, 577, en forma de sal del ácido trifluoroacético.

RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12,46 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,4 Hz,

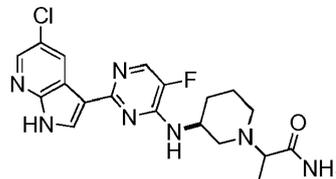
1H), 8,29 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,70 - 4,50 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 3,20 - 2,90 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 3H) y 1,69 - 1,60 (m, 1H) ppm. TR LCMS = 1,9 (M+1) 405,4.

Otros análogos que pueden prepararse de la misma manera que 577:

5



567



583

(S)-2-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanamida (567).

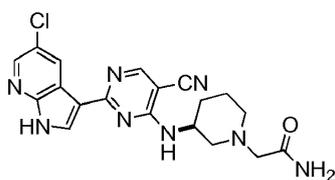
10 RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,2 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 2,98 - 2,75 (m, 1H), 2,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,68 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 1,96 - 1,92 (m, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 2H) y 1,53 - 1,42 (m, 1H) ppm. TR LCMS = 2,1 (M+1) 404,4, (M-1) 402,5.

15 2-((S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propanamida (583).

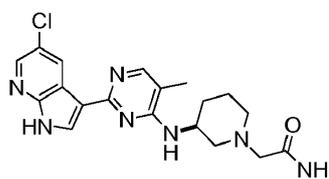
RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 5,0, 6,5$ Hz, 2H), 4,10 (dd, $J = 2,7, 7,0$ Hz, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,60 - 3,80 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,15 - 2,35 (m, 1H), 1,80 - 1,95 (m, 1H), y 1,60 - 1,65 (m, 3H) ppm.

20

LCMS (M+1) 418,4.



654



620

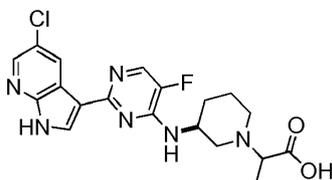
25 (S)-2-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-cianopirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanamida (654).

TR LCMS = 2,9 (M+1) 411,4, (M-1) 409,4.

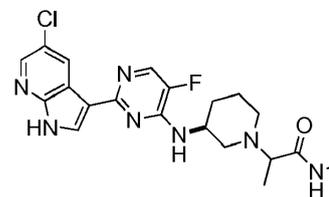
(S)-2-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanamida (620).

30

TR LCMS = 1,9 (M+1) 400,4, (M-1) 398,3.



573



606

35 Ácido 2-((S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propanoico (573).

RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 10,28 - 10,00 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,89 - 7,75 (m, 1H), 4,70 - 4,50 (m, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 1H), 3,79 - 3,45 (m, 2H), 3,20 - 2,80 (m, 2H), 2,12 - 1,95 (m, 3H), 1,72 - 1,60 (m, 1H) y 1,52 (d, $J = 5,5$ Hz, 3H) ppm.

40

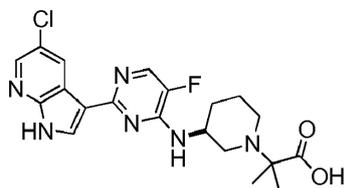
2-((S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-N-metilpropanamida (606).

RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,69 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 8,54 - 8,49 (m, 1H), 8,32 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Hz, 2H), 4,83 -

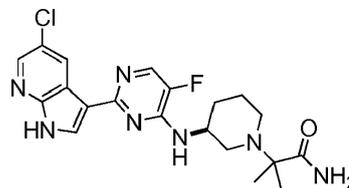
4,76 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,95 - 3,71 (m, 2H), 3,31 - 3,10 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,33 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 2,40 - 2,14 (m, 3H), 1,94 (s, 1H), 1,66 - 1,58 (m, 3H) y 1,10 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H) ppm.

LCMS (M+1) 432,2.

5



590



598

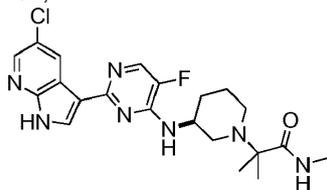
Ácido (S)-2-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2-metilpropanoico (590).

10

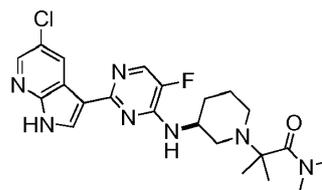
RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ 8,81 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,19 (t, $J = 2,5$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 2,90 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 2H), 2,60 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 1,89 - 1,83 (m, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,25 (d, $J = 4,9$ Hz, 6H) ppm. LCMS (M+1) 433,4.

15 (S)-2-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2-metilpropanamida (598).

TR LCMS = 1,8 (M+1) 432,4.



599



600

(S)-2-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-N,2-dimetilpropanamida (599).

20

RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ 8,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,46 (dd, $J = 4,7, 8,8$ Hz, 1H), 4,10 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,05 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,34 (dd, $J = 11,3, 20,6$ Hz, 2H), 2,08 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,89-1,71 (m, 2H), 1,66 - 1,54 (m, 1H) y 1,19 (s, 6H) ppm.

25

LCMS (M+1) 433,4.

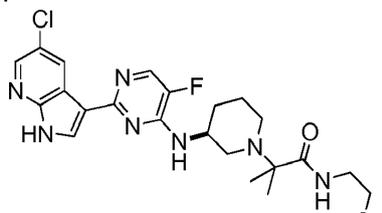
(S)-2-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-N,N,2-trimetilpropanamida (600).

30

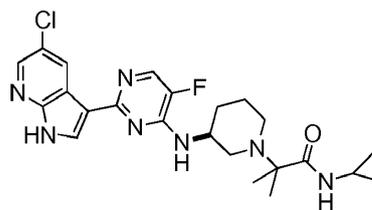
RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ 8,81 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,72 (s, 1H), 2,39 (t, $J = 10,0$ Hz, 2H), 2,15 (dd, $J = 3,6, 12,7$ Hz, 1H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,53 - 1,47 (m, 1H) y 1,28 (s, 6H) ppm.

35

LCMS (M+1) 460,5.



601



602

(S)-2-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-N-(2-metoxietil)-2-metilpropanamida (601).

40

RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ 8,88 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,38 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 4H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,73 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,35 - 2,29 (m, 2H),

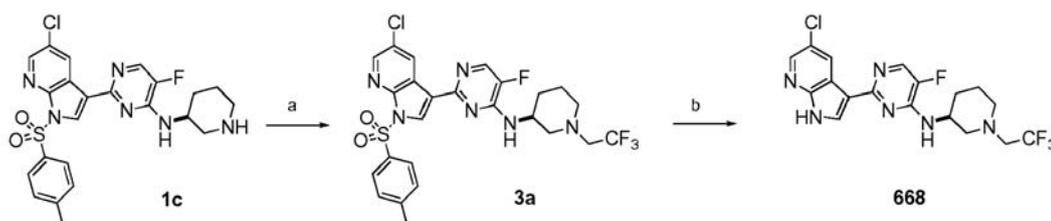
2,19 - 2,15 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,55 (s, 1H), 1,37 (s, 1H) y 1,20 (s, 6H) ppm.

(S)-2-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-N-ciclopropil-2-metilpropanamida (602).

RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,02 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,59 - 2,47 (m, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,89 - 1,85 (m, 1H), 1,78 - 1,66 (m, 1H), 1,61 - 1,55 (m, 1H), 1,26 - 1,16 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,68 - 0,63 (m, 2H) y 0,44 - 0,40 (m, 2H) ppm.

LCMS (M+1) 472,4.

Ejemplo de referencia 3



(a) CF₃CH₂SO₂CCl₃, ¹Pr₂NEt, DMF (b) LiOH 1 N, THF, microondas, 120 °C, 10 min

Formación de (S)-2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il)pirimidin-4-amina (3a).

A una solución de 2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonyl)pirrolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluoro-N-[(3S)-3-piperidil]pirimidin-4-amina, 1c, (0,17 g, 0,34 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió triclorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (0,19 g, 0,68 mmol) seguido de ¹Pr₂NEt (0,24 ml, 1,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) proporcionando el producto deseado, 3a, en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,30 - 3,18 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,72 - 1,57 (m, 2H) y 1,51 - 1,40 (m, 1H) ppm.

TR LCMS = 4,6 (M+1) 583,4, (M-1) 581,4.

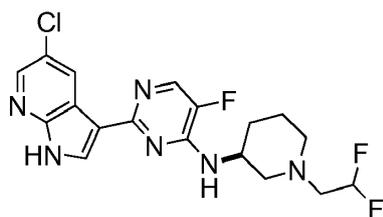
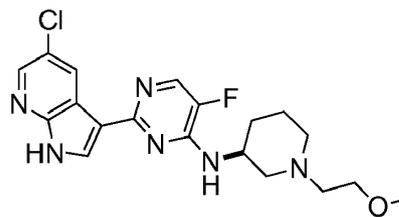
Formación de (S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il)pirimidin-4-amina (668).

A una solución de 2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-N-[(3S)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-piperidil]pirimidin-4-amina, 3a, (0,10 g, 0,18 mmol) en THF se le añadió una solución 1 M de LiOH (0,90 ml, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se calentó por microondas a 120 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc, después con isopropanol al 20 %/CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %:CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado, 1339, en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12,3 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 - 8,16 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 1H), 3,31 - 3,16 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,40 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 2,00 - 1,95 (m, 1H), 1,77 - 1,60 (m, 2H) y 1,50 - 1,38 (m, 1H) ppm.

TR LCMS = 3,5 (M+1) 429,4, (M-1) 427,4.

Otros análogos que pueden prepararse de la misma manera que 668:

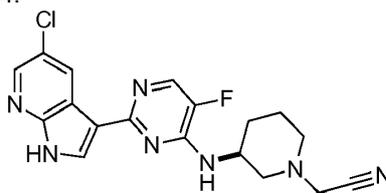
**1****595**

Síntesis de (S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (1).

5 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,47 - 2,25 (m, 2H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 2H) y 1,45 (m, 1H) ppm.
TR LCMS = 2,7 (M+1) 411,4, (M-1) 409,4.

10 (S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (595).

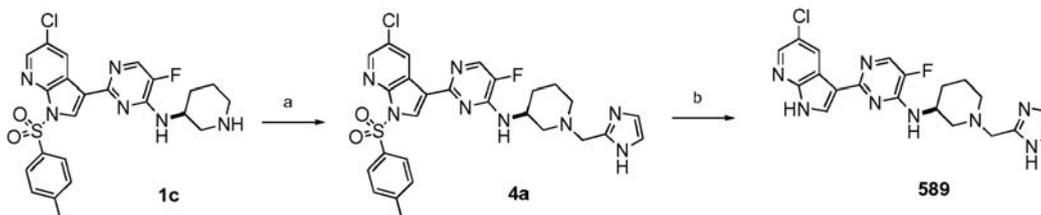
15 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,10 - 3,06 (m, 1H), 2,82 - 2,78 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 2H), 2,11 - 1,95 (m, 3H), 1,71 - 1,63 (m, 2H) y 1,48 - 1,35 (m, 1H) ppm.
TR LCMS = 1,7 (M+1) 405,4, (M-1) 403,4.

**669**

(S)-2-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanonitrilo (669).

20 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,17 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,07 - 3,03 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,29 - 2,10 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,87 - 1,65 (m, 2H) y 1,49 - 1,40 (m, 1H) ppm.; TR LCMS = 2,3 (M+1) 386,1, (M-1) 384,2.

Esquema de referencia 4



25 (a) 1H-imidazol-2-carbaldehído, Na(OAc)₃BH, HOAc, 1,2-dicloroetano, 60 °C (b) LiOH 1 N, THF, microondas, 120 °C, 10 min

Formación de (S)-N-(1-((1H-imidazol-2-il)metil)piperidin-3-il)-2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (4a).

30 A una solución de 2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluoro-N-[(3S)-3-piperidil]pirimidin-4-amina, 1c, (0,16 g, 0,32 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se le añadió 1H-imidazol-2-carbaldehído (0,03 g, 0,36 mmol) seguido de 2 gotas de ácido acético y Na(OAc)₃BH (0,10 g, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃.
35 La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-20 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el producto, 4a.

RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,83 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,00 - 6,80 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,58 (dd, $J = 18,9, 13,8$ Hz, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,75 - 2,72 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 1,78 - 1,55 (m, 2H) y 1,45 - 1,30 (m, 1H) ppm.

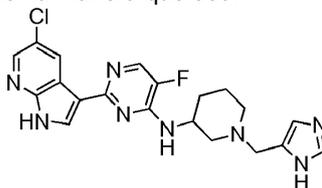
5 Formación de (S)-N-(1-((1H-imidazol-2-il)metil)piperidin-3-il)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (589).

10 A una solución de 2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-N-[(3S)-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-3-piperidil]pirimidin-4-amina, 4a, (0,08 g, 0,13 mmol) en THF (2,5 ml) se le añadió una solución 1 M de LiOH (0,67 ml, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó por microondas a 120 °C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con salmuera. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , después dos veces con isopropanol al 20 %/ CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado, 589, en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,30 - 3,18 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,72 - 1,57 (m, 2H) y 1,51 - 1,40 (m, 1H) ppm.

20 TR LCMS = 1,6 (M+1) 427,4.

Otros análogos pueden prepararse de la misma manera que 589:

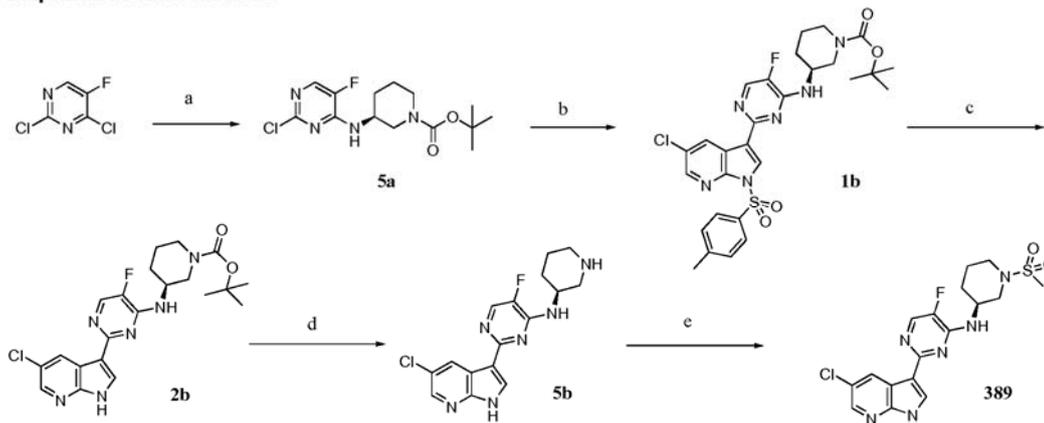


594

N-(1-((1H-imidazol-5-il)metil)piperidin-3-il)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (594).

25 RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 11,86 - 11,77 (m, 1H), 8,70 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,57 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,80 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,10 - 1,90 (m, 3H), 1,72 - 1,62 (m, 2H) y 1,51 - 1,35 (m, 1H) ppm; TR LCMS = 1,6 (M+1) 427,4, (M-1) 425,4.

Esquema de referencia 5A



30 (a) (3S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$ base, 2-propanol, 80 °C (b) 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, DME/ H_2O , K_2CO_3 , tetraquis trifenilfosfinapaladio (0), 90 °C (c) NaOMe/MeOH (d) isopropanol/HCl (e) cloruro de metanosulfonilo, $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 /DMF

35 Formación de (3S)-3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5a).

40 A una solución de (3S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (8,1 g, 40,4 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (6,6 g, 39,8 mmol) en isopropanol (80 ml) se le añadió *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (9,0 ml, 51,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 17 horas. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se repartió con agua y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0 - 50 %/*Hexanos*) para proporcionar el producto deseado, 5a.

TR LCMS = 3,3 (M+1) 331,1.

Formación de (3S)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1b).

5 A una solución de 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina (1,8 g, 4,2 mmol) y (3S)-3-[[2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, 5a, (1,2 g, 3,7 mmol) en DME (15 ml) y H₂O (5 ml) se le añadió K₂CO₃ (1,7 g, 12,1 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 min. A la mezcla se le añadió *tetraquis* trifenilfosfina paladio (0) (0,2 g, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc/H₂O. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0 - 100 %/Hexanos) para proporcionar el producto deseado, 1b.

15 TR LCMS = 4,6 (M+1) 601,2.

Formación de (3S)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[5,4-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2b).

20 A una solución de (3S)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, 1b, (0,93 g, 1,55 mmol) en metanol (10 ml) se añadió metóxido sódico (10 ml de una solución 1 M). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C. Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió mediante la adición en agua. La mezcla se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0 - 100 %/Hexanos) para proporcionar el producto deseado, 2b.

TR LCMS = 2,8 (M+1) 447,2.

30 Formación de (S)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina (5b).

35 A una suspensión de (3S)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[5,4-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, 2b, (0,45 g, 1,01 mmol) en isopropanol (3 ml) se le añadió clorhidrato de propan-2-ol (1,5 ml de una solución 5 M, 7,500 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y todos los volátiles se retiraron a presión reducida. El producto en bruto resultante, 5b, se usó sin purificación adicional.

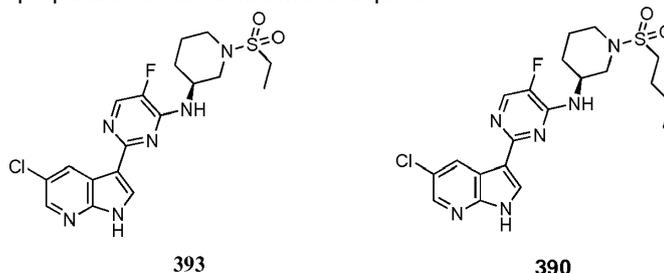
TR LCMS = 1,5 (M+1) 347,1.

40 Formación de (S)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)pirimidin-4-amina (389).

45 A una solución de clorhidrato de (S)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina, 5b, (0,04 g, 0,11 mmol) en CH₂Cl₂ (1,4 ml) y DMF (0,30 ml) se le añadió *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (0,30 ml, 1,70 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,02 g, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 ml de DMSO y se purificó por HPLC preparativa (formiato amónico al 0,1 % -H₂O/acetonitrilo) para proporcionar el producto deseado, 389.

TR LCMS = 1,8 (M+1) 425,3.

Otros análogos que pueden prepararse de la misma manera que 389:

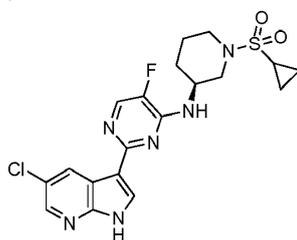


55 (S)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-(1-(etilsulfonil)piperidin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (393).

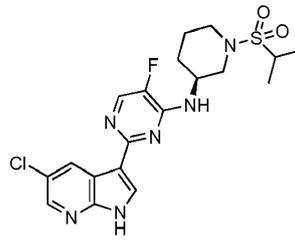
TR LCMS = 1,8 (M+1) 439,3.

(S)-N-(1-(butilsulfonil)piperidin-3-il)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (390).

TR LCMS = 2,1 (M+1) 467,3.



391



394

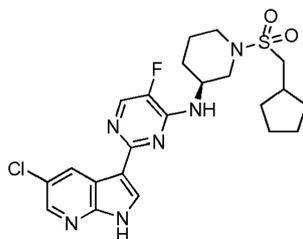
5

(S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (391).

TR LCMS = 1,9 (M+1) 451,3.

10 (S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(1-(isopropilsulfonil)-piperidin-3-il)pirimidin-4-amina (394).

TR LCMS = 1,9 (M+1) 453,3.

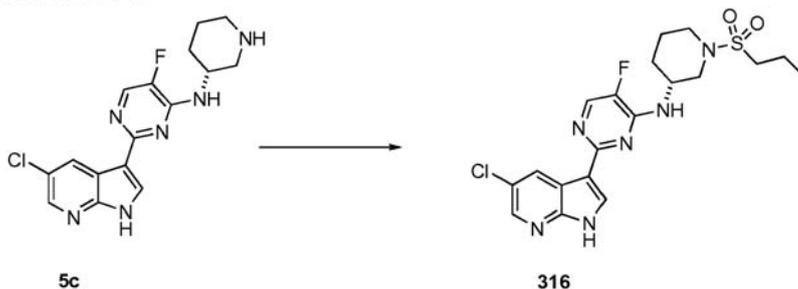


392

15 (S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(1-(ciclopentilmetilsulfonil)piperidin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (392).

TR LCMS = 2,3 (M+1) 493,5.

Esquema de referencia 5B



5c

316

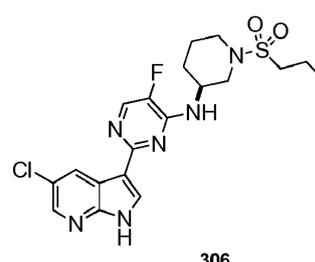
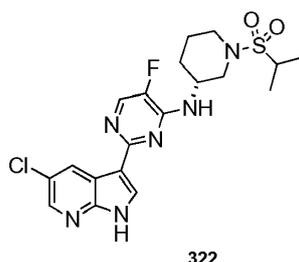
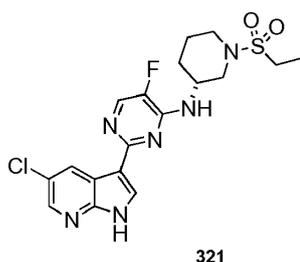
20

Formación de (R)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(1-(propilsulfonil)piperidin-3-il)pirimidin-4-amina (316).

25 A una solución de 2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina, 5c, (0,40 g, 1,15 mmol) en 10:1 mezcla de CH₂Cl₂/DMF (8 ml) se le añadió ¹Pr₂NEt (0,60 ml, 3,46 mmol) seguido de cloruro de 1-propanosulfonilo (0,13 ml, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 %-H₂O/acetonitrilo) para proporcionar el producto deseado, 316.

30 TR LCMS = 2,5 (M+1) 453,3.

Otros análogos que pueden prepararse de la misma manera que 316:



(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N*-(1-(etilsulfonil)piperidin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (321).

5 TR LCMS = 2,7 (M+1) 439,1.

(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(1-(isopropilsulfonil)-piperidin-3-il)pirimidin-4-amina (322).

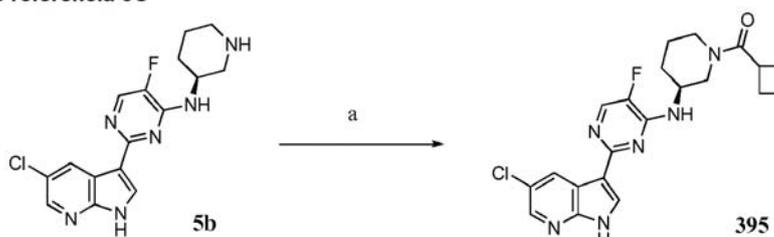
TR LCMS = 2,9 (M+1) 453,1.

10

(*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(1-(propilsulfonil)-piperidin-3-il)pirimidin-4-amina (306).

TR LCMS = 2,9 (M+1) 453,2.

Esquema de referencia 5C



15

(a) cloruro de ciclobutanocarbonilo, ^tPr₂NEt, CH₂Cl₂/DMF

Formación de (*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il(ciclobutil)metanona (395).

20

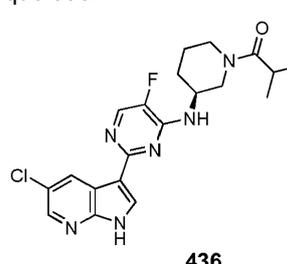
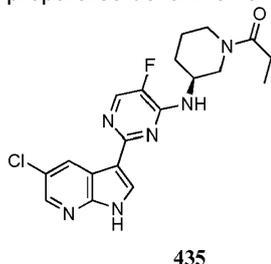
A una solución de clorhidrato de (*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina, 5b, (0,04 g, 0,11 mmol) en CH₂Cl₂ (1,40 ml) y DMF (300 μ se le añadió *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (0,30 ml, 1,70 mmol) seguido de cloruro de ciclobutanocarbonilo (0,01 g, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 ml de DMSO y se purificó por HPLC preparativa (formiato amónico al 0,1 %-H₂O/acetoniitrilo) para proporcionar el producto deseado, 395.

25

TR LCMS = 1,9 (M+1) 429,3.

30

Otros análogos que pueden prepararse de la misma manera que 395:

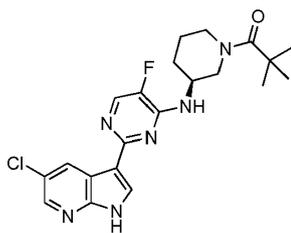


(*S*)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona (435).

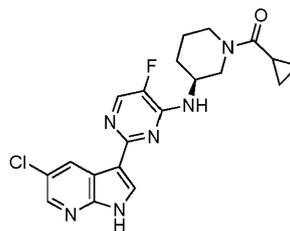
35 TR LCMS = 1,8 (M+1) 403,4.

(*S*)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (436)

TR LCMS = 1,9 (M+1) 417,4.



437



451

(S)-1-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (437)

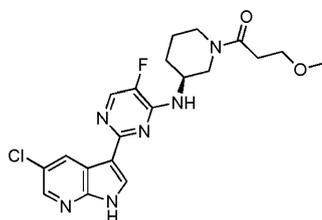
5

TR LCMS = 2,0 (M+1) 431,4.

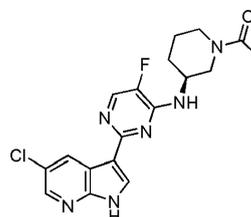
(S)-1-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona (451)

10

TR LCMS = 1,8 (M+1) 415,4.



396



434

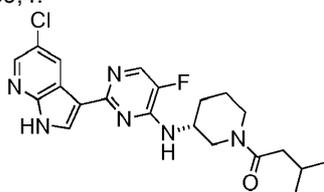
(S)-1-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metoxipropan-1-ona (396)

15

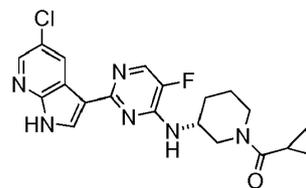
TR LCMS = 1,7 (M+1) 433,3.

(S)-1-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanona (434)

TR LCMS = 1,6 (M+1) 389,4.



318



317

20

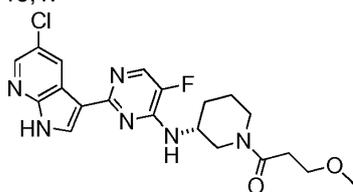
(R)-1-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (318)

25

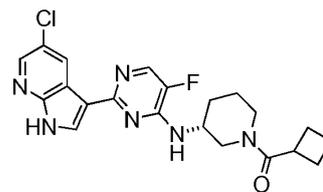
TR LCMS = 2,9 (M+1) 431,1.

(R)-1-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona (317)

TR LCMS = 2,7 (M+1) 415,1.



320



319

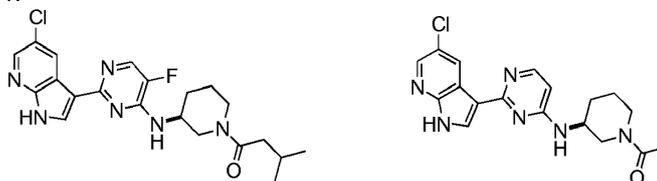
30

(R)-1-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metoxipropan-1-ona (320)

TR LCMS = 2,5 (M+1) 433,1.

(R)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)(ciclobutil)metanona (319)

TR LCMS = 2,8 (M+1) 429,1.



332

485

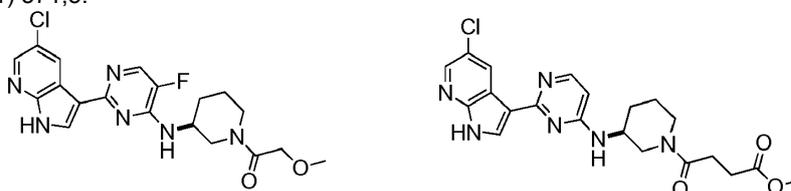
5 (S)-1-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (332)

TR LCMS = 2,0 (M+1) 431,2.

(S)-1-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanona (485)

10

TR LCMS = 1,9 (M+1) 371,5.



486

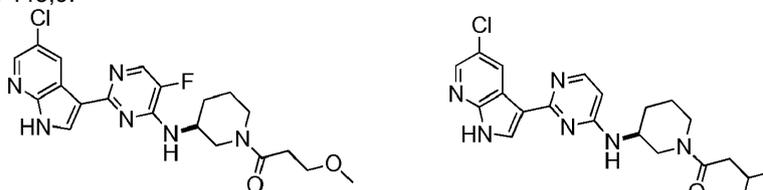
487

(S)-1-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2-metoxietanona (486)

15 TR LCMS = 1,9 (M+1) 401,5.

4-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-4-oxobutanoato de (S)-metilo (487)

TR LCMS = 2,0 (M+1) 443,9.



488

489

20 (S)-1-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metoxipropan-1-ona (488)

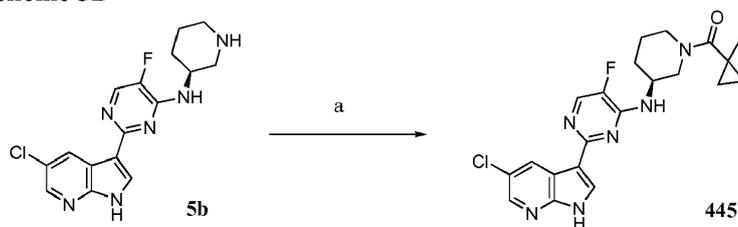
TR LCMS = 1,9 (M+1) 415,5.

25

(S)-1-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (489)

TR LCMS = 2,1 (M+1) 413,5.

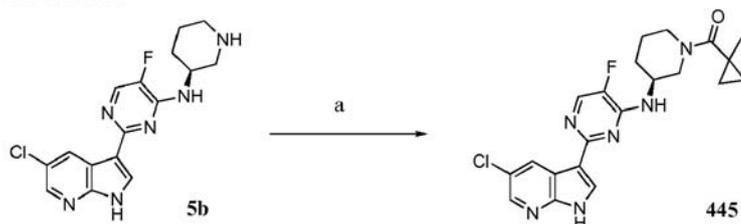
Reference Scheme 5D



5b

445

Esquema de referencia 5D



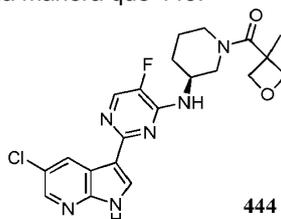
(a) ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico, EDAC-HCl, HOBT, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$

- 5 Formación de (S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)(1-metilciclopropil)metanona (445)

A una solución de clorhidrato de (S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina, 5b, (0,04 g, 0,10 mmol) en CH_2Cl_2 (1,4 ml) y DMF (0,3 ml) se le añadió N,N-diisopropil-N-etilamina (0,3 ml, 1,72 mmol), seguido de clorhidrato de 3-(etiliminometilenoamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina (0,02 g, 0,12 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,02 g, 0,12 mmol) y ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (0,01 g, 0,12 mmol). La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 ml de DMSO y se purificó por HPLC preparativa (formiato amónico al 0,1 %-H₂O/acetonitrilo) para proporcionar el producto deseado, 445.

15 TR LCMS = 2,1 (M+1) 429,5.

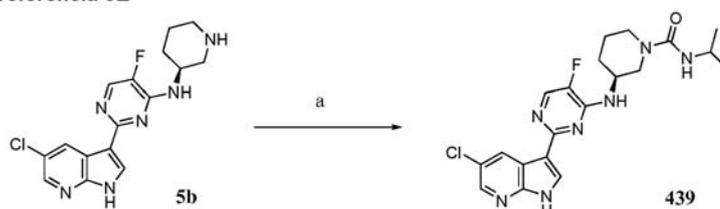
Análogos que pueden prepararse de la misma manera que 445:



- 20 (S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)(3-metiloxetan-3-il)metanona (444)

TR LCMS = 1,7 (M+1) 445,4.

Esquema de referencia 5E



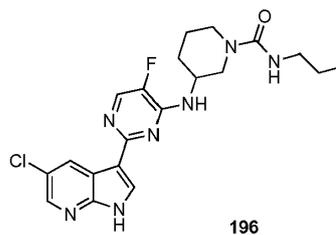
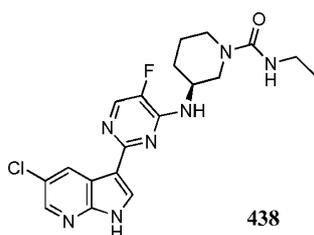
- 25 (a) isocianatopropano, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$

Formación de (S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida (439).

30 A una solución de clorhidrato de (S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina, 5b, (0,042 g, 0,100 mmol) en CH_2Cl_2 (1,4 ml) y DMF (0,3 ml) se le añadió N,N-diisopropil-N-etilamina (0,300 ml, 1,720 mmol) seguido de isocianatopropano (0,120 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 ml de DMSO y se purificó por HPLC preparativa (formiato amónico al 0,1 %-H₂O/acetonitrilo) para proporcionar el producto deseado, 439.

35 TR LCMS = 1,8 (M+1) 432,4.

Otros análogos que pueden prepararse de la misma manera que 439:



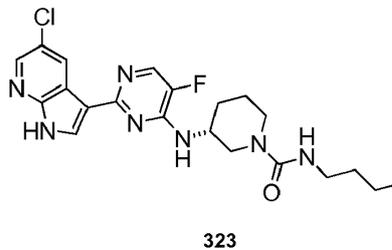
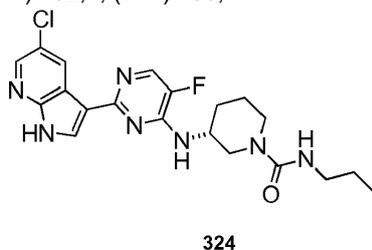
(S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-N-etilpiperidina-1-carboxamida (438).

5 TR LCMS = 1,7 (M+1) 418,4.

Formación de 3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-N-propilpiperidina-1-carboxamida (196).

10 A una solución de 2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina, 5b, (0,020 g, 0,058 mmol) en una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂/piridina (2 ml) se le añadió isocianato de propilo (0,005 ml, 0,058 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 %-H₂O/acetonitrilo) para proporcionar el producto deseado, 196.

15 TR LCMS = 2,6 (M+1) 432,1, (M-1) 430,1.

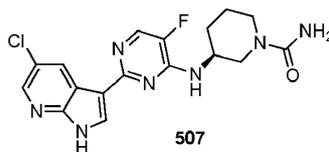


(S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-N-propilpiperidina-1-carboxamida (324).

20 TR LCMS = 2,6 (M+1) 432,2.

(S)-N-butil-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidina-1-carboxamida (323).

TR LCMS = 2,7 (M+1) 446,2.



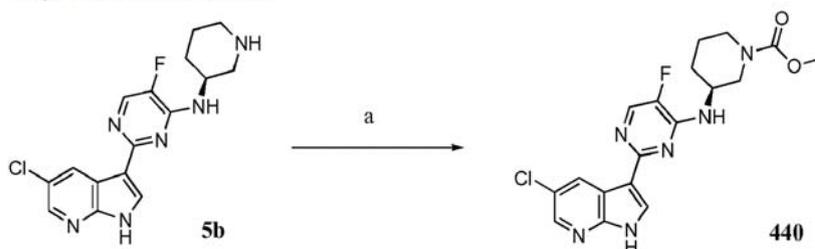
25

(S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidina-1-carboxamida (507).

LCMS (tampón TFA): Tr 1,69 min, ES⁺ 390.

30

Esquema de referencia 5F



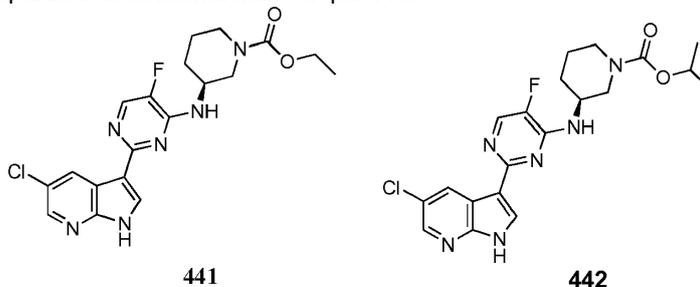
(a) cloroformiato de metilo, ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂/DMF

35 Formación de 3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (S)-metilo (440).

5 A una solución de clorhidrato de (S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina, 5b, (0,042 g, 0,100 mmol) en CH₂Cl₂ (1,4 ml) y DMF (0,3 ml) se le añadió N,N-diisopropil-N-etilamina (0,300 ml, 1,720 mmol) seguido de clorformiato de metilo (0,009 g, 0,120 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 ml de DMSO y se purificó por HPLC preparativa (formiato amónico al 0,1 % H₂O/acetonitrilo) para proporcionar el producto deseado, 440.

TR LCMS = 1,8 (M+1) 405,4.

Análogos que pueden prepararse de la misma manera que 440:



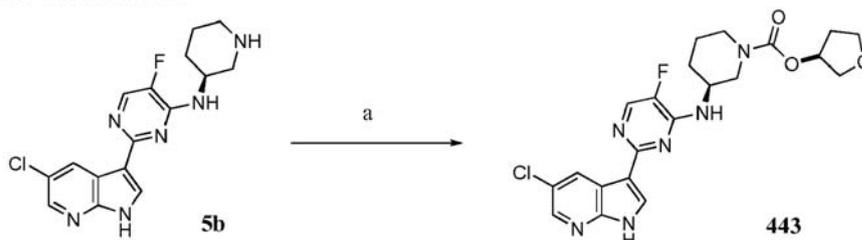
3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (S)-etilo (441).

TR LCMS = 1,9 (M+1) 419,4.

15 3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (S)-isopropilo (442).

TR LCMS = 2,1 (M+1) 433,4.

Esquema de referencia 5G



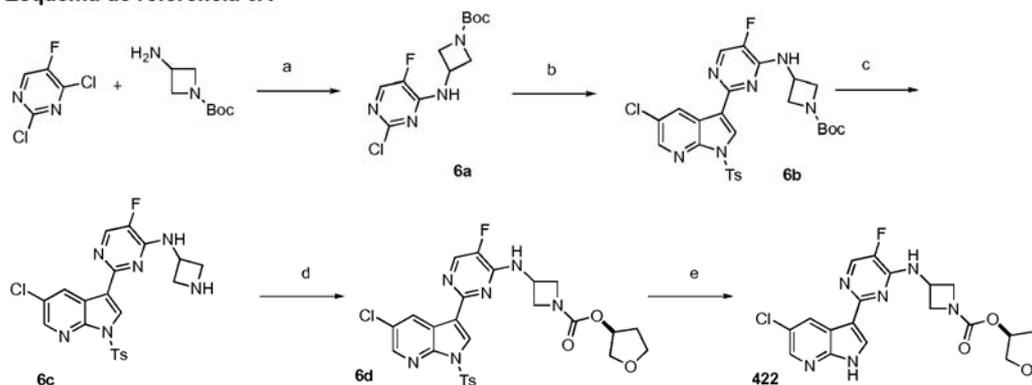
(a) [(3S)-tetrahydrofurano-3-il] carbonato de (2,5-dioxopirrolidin-1-ilo), ^tPr₂NEt, CH₂Cl₂/DMF

25 Formación de 3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (S)-((S)-tetrahydrofurano-3-ilo) (443).

30 A una solución de clorhidrato de (S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina, 5b, (0,042 g, 0,100 mmol) en CH₂Cl₂ (1,4 ml) y DMF (0,3 ml) se le añadió N,N-diisopropil-N-etilamina (0,300 ml, 1,720 mmol) seguido de [(3S)-tetrahydrofurano-3-il] carbonato de (2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (0,028 g, 0,120 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en 1 ml de DMSO y se purificó por HPLC preparativa (formiato amónico al 0,1 % H₂O/acetonitrilo) para proporcionar el producto deseado, 443.

TR LCMS = 1,8 (M+1) 463,3.

Esquema de referencia 6A



(a) $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF (b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2M Na_2CO_3 80 °C (c) HCl 4 N/dioxano, MeOH, 80 °C (d) tetrahidrofurano-3-il carbonato de (S)-2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF (e) NaOMe al 25 %/MeOH o LiOH 1 M, 150 °C, microondas, 10 min.

Formación de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-ciclobutilcarbamato de *tert*-butilo (6a).

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (0,97 g, 5,81 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2,53 ml, 14,50 mmol) en THF (50 ml) se trató con 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 5,81 mmol) y se agitó a temperatura ambiente hasta completarse por LCMS. La mezcla se concentró a sequedad, después se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de éter de petróleo al 0-100 %/EtOAc). La retirada del disolvente a presión reducida proporcionó 3,36 g (rendimiento del 89 %) de un sólido de color blanco después del secado al vacío.

LCMS: TR = 3,2 min, ES^+ 303.

Formación de 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (6b).

Una solución de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-ciclobutilcarbamato de *tert*-butilo, 6a, (0,39 g, 1,28 mmol) y 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,60 g, 1,39 mmol) en DME (10 ml) y Na_2CO_3 2 M (5 ml) se desgasificó con argón (3 x vacío y retrolenado), después se trató con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ catalítico y la mezcla se calentó a 80 °C en una atmósfera de argón. Después de 3 h, el disolvente se concentró hasta un volumen reducido, después se diluyó con EtOAc, se filtró a través de florisil (lecho de 40 ml) y se lavó con EtOAc. El disolvente se concentró al vacío y el residuo de color oscuro resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de éter de petróleo al 0-100 %/EtOAc) para proporcionar 230 mg (rendimiento del 32 %) de 6b, en forma de un sólido de color blanco-rosa.

LCMS: TR = 4,7 min, ES^+ 573.

Formación de clorhidrato de *N*-(azetidina-3-il)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (6c).

Una suspensión de 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, 6b, (0,23 g, 0,40 mmol) en metanol (10 ml) se trató con HCl 4 N/dioxano (5 ml, 20 mmol) y después se calentó a 80 °C durante 30 minutos. El disolvente se retiró y el residuo se secó al vacío para proporcionar 240 mg de un sólido que se usó sin purificación.

TR LCMS = 2,4 min, ES^+ 473.

Formación de 3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)azetidina-1-carboxilato de (S)-tetrahidrofurano-3-ilo (422).

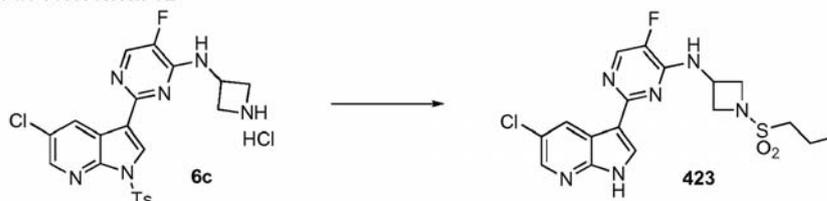
Una suspensión de clorhidrato de *N*-(azetidina-3-il)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina, 6c, (0,06 g, 0,11 mmol) en THF (1 ml) se trató con $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,30 ml, 1,70 mmol) y después se añadió tetrahidrofurano-3-il carbonato de (S)-2,5-dioxopirrolidin-1-ilo sólido (0,03 g, 0,11 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se inactivó con 200 μl de morfina y se evaporó a sequedad para proporcionar 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)azetidina-1-carboxilato de (S)-tetrahidrofurano-3-ilo, 6d, que se usó sin purificación.

TR LCMS = 3,8 min, ES^+ 588.

Se disolvió 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)azetidina-1-carboxilato de (*S*)-tetrahidrofurano-3-ilo, 6d, en metanol (2 ml) y después se trató con metóxido sódico al 25 %/metanol (0,5 ml) y se calentó a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente. El análisis por LCMS mostró la reacción completa después de 10 minutos. La solución resultante se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (0,5 ml), después se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa (tampón de formiato amónico) para proporcionar 25,9 mg (rendimiento del 55 %) del producto deseado, 422, en forma de un sólido.

TR LCMS = 1,8 min, ES⁺ 433.

Esquema de referencia 6B

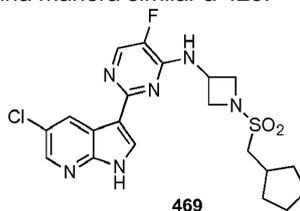


10 Formación de 2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(1-(propilsulfonyl)azetidín-3-il)pirimidin-4-amina (423).

15 A una suspensión agitada de clorhidrato de *N*-(azetidín-3-il)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina, 6c, (0,055 g, 0,110 mmol) en THF (1 ml) se le añadió ¹Pr₂NEt (0,300 ml, 1,720 mmol) seguido de cloruro de propano-1-sulfonyl (0,012 ml, 0,108 mmol). La mezcla de solución de color amarillo claro homogénea resultante se calentó a 50 °C durante una hora, momento en el que el análisis por LCMS mostró la reacción completa. Se añadió morfolina (0,20 ml) y la solución se evaporó a sequedad. El residuo resultante se disolvió en metanol (2 ml), después se trató con metóxido sódico al 25 %/metanol (0,5 ml) y se calentó a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 10 minutos. La solución resultante se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (0,5 ml) y después se evaporó a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa (tampón de formiato amónico) para proporcionar 19,8 mg (rendimiento del 43 %) del producto deseado, 423, en forma de un sólido.

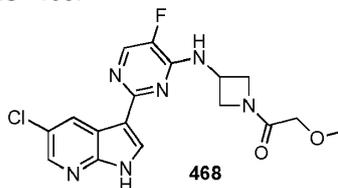
25 TR LCMS = 2,6 min, ES⁺ 425.

Otros análogos que pueden prepararse de una manera similar a 423:



30 Formación de 2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N*-(1-(ciclopentil-metilsulfonyl)azetidín-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (469).

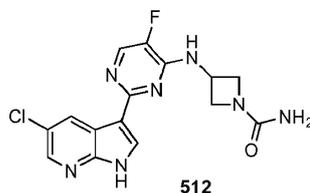
35 A una solución agitada de clorhidrato de *N*-(azetidín-3-il)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina, 6c, (0,03 g, 0,06 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió ¹Pr₂NEt (0,33 μl, 1,90 mmol) seguido de cloruro de ciclopentilmetanosulfonyl (0,01 g, 0,06 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, momento en el que el análisis por LCMS mostró la reacción completa. Se añadió morfolina (0,20 ml) y la solución se evaporó a sequedad. El residuo resultante se disolvió en metanol (2 ml), después se trató con metóxido sódico al 25 %/metanol (0,5 ml) y se calentó a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 10 minutos. La solución se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (0,5 ml) y después se evaporó a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa (tampón de formiato amónico) para proporcionar 27,4 mg (rendimiento del 88 %) del producto deseado, 469, en forma de un sólido. TR LCMS = 3,1 min, ES⁺ 465.



45 Formación de 1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)azetidín-1-il)-2-metoxietanona (468).

De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 469 el uso de cloruro de metoxiacetilo proporcionó 11,7 mg (rendimiento del 51 %) de 468, en forma de un sólido de color blanco.

TR LCMS = 1,6 min, ES⁺ 390.



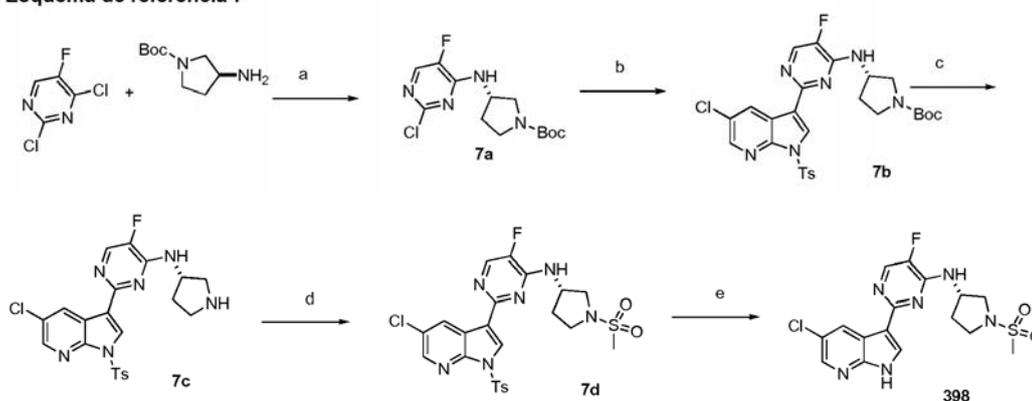
5

Formación de 3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)azetidina-1-carboxamida (512).

De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 469, el uso de 61 mg (0,11 mmol) de 6c e isocianatotrimetilsilano (15,14 μ l, 0,11 mmol) proporcionó 87 mg (rendimiento del 79 %) de 512, en forma de un sólido de color blanco:

TR LCMS = 2,4 min, ES⁺ 362.

Esquema de referencia 7



15

(a) 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, ⁱPr₂NEt, THF (b) 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃ 2 M 90 °C (c) HCl 4 N/dioxano, MeOH, 80 °C; (d) cloruro de metanosulfonilo, ⁱPr₂NEt, THF, TR (e) NaOMe al 25 %/MeOH o LiOH 1 M, 150 °C, microondas, 10 min.

20 Formación de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (7a).

A una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (1,75 g, 10,48 mmol) e ⁱPr₂NEt (3,27 ml, 18,78 mmol) en THF (50 ml) se le añadió (3S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,83 ml, 10,48 mmol) en THF (2 ml). La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a sequedad, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 3,41 g de 7a, en forma de un sólido espumoso de color blanco.

25

TR LCMS = 3,0 min. ES⁺ 317.

30 Formación de 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (7b).

Una solución de 5-cloro-1-(p-tolilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina (2,41 g, 5,60 mmol) y (3S)-3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, 7a, (1,69 g, 5,30 mmol) en DME (34 ml) y Na₂CO₃ 2 M (8,5 ml) se desgasificó con nitrógeno (5 min), después se trató con Pd(PPh₃)₄ (0,31 g, 0,27 mmol) y se calentó a 90 °C durante una noche. La solución de color oscuro resultante se filtró a través de florisilo, se lavó con EtOAc y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con gradiente de éter de petróleo (0-100 %):EtOAc. La retirada del disolvente a presión reducida proporcionó 1,33 g (rendimiento del 42 %) de un sólido de color blanco después del secado al vacío.

40

TR LCMS = 4,4 min. ES⁺ 588.

Formación de 2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]pirimidin-4-amina (7c).

45

Una solución de (3,S)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonyl)pirrolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]pirrolidina-1-

carboxilato de *tert*-butilo, 7b, (1,33 g, 2,27 mmol) en THF (25 ml) se trató con cloruro de hidrógeno (12 ml de una solución 4 M en dioxano, 48,00 mmol) a temperatura ambiente. Después, la reacción se calentó a 90 °C hasta que el análisis por LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró a sequedad después se secó al vacío para proporcionar 1,04 g (rendimiento del 88 %) de 7c, en forma de un sólido de color castaño.

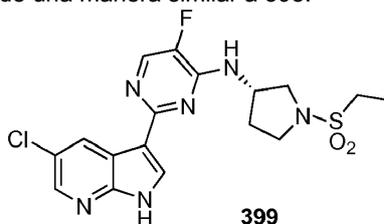
TR LCMS = 2,3 min. ES⁺ 487.

Formación de (S)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)pirimidin-4-amina (398).

A una suspensión agitada de clorhidrato de 2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-*N*-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]pirimidin-4-amina, 7c, (0,05 g, 0,10 mmol) en THF (1 ml) se le añadió ¹Pr₂NEt (0,10 ml, 0,57 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonylo (0,04 ml, 0,57 mmol). La mezcla de color amarillo claro homogénea resultante se calentó a 50 °C durante una hora, momento en el que el análisis por LCMS mostró la reacción completa. Se añadió morfolina (0,20 ml) y la solución se evaporó a sequedad. El residuo resultante se disolvió en metanol (2 ml), después se trató con metóxido sódico al 25 %/metanol (0,5 ml) y se calentó a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente hasta que el análisis por LCMS mostró que la reacción estaba completa. La solución resultante se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (0,5 ml) y después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa (tampón de formiato amónico) para proporcionar 15,8 mg (rendimiento del 37 %) de 398, en forma de un sólido.

TR LCMS = 1,7 min. ES⁺ 411.

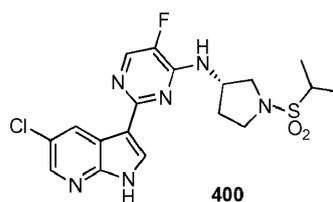
Otros análogos que pueden prepararse de una manera similar a 398:



Formación de (S)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N*-(1-(etilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (399).

De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de 50 mg (0,10 mmol) de 7c y cloruro de etanosulfonylo (54 µl, 0,57 mmol) proporcionó 21,7 mg (rendimiento del 49 %) de 399, en forma de un sólido.

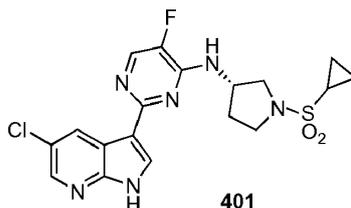
TR LCMS = 1,8 min. ES⁺ 425.



Formación de (S)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(1-(isopropilsulfonyl)pirrolidin-3-il)pirimidin-4-amina (400).

De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de cloruro de 2-propanosulfonylo (82 mg, 0,57 mmol) proporcionó 17,9 mg (rendimiento del 39 %) de 400, en forma de un sólido.

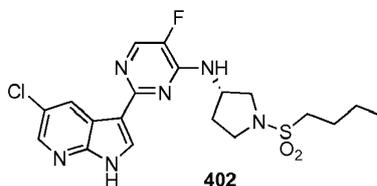
TR LCMS = 1,9 min. ES⁺ 439.



Formación de (S)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N*-(1-(ciclopropilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (401).

De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de cloruro de ciclopropanosulfonilo (81 mg, 0,57 mmol) proporcionó 17,1 mg (rendimiento del 37 %) de 401, en forma de un sólido.

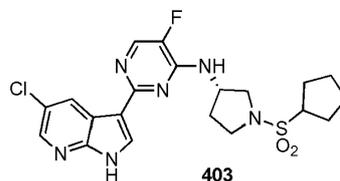
TR LCMS = 1,9 min. ES⁺ 437.



5 Formación de (S)-N-(1-(butilsulfonil)pirrolidin-3-il)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (402).

10 De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de cloruro de 1-butanosulfonilo (90 mg, 0,57 mmol) proporcionó 21 mg (rendimiento del 45 %) de 402, en forma de un sólido.

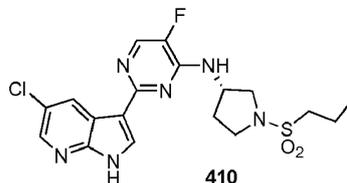
TR LCMS = 2,1 min. ES⁺ 453.



15 Formación de (S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(1-(ciclopentilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (403).

20 De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de cloruro de ciclopentanosulfonilo (97 mg, 0,57 mmol) proporcionó 9,7 mg (rendimiento del 20 %) de 403, en forma de un sólido.

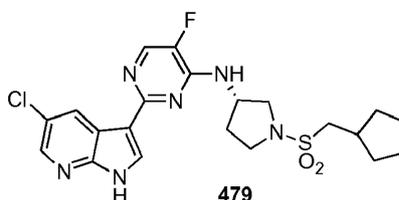
TR LCMS = 2,1 min. ES⁺ 465.



25 Formación de (S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(1-(propilsulfonil)pirrolidin-3-il)pirimidin-4-amina (410).

De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de cloruro de propilsulfonilo (20 mg, 0,14 mmol) proporcionó 15,5 mg (rendimiento del 36 %) de 410, en forma de un sólido.

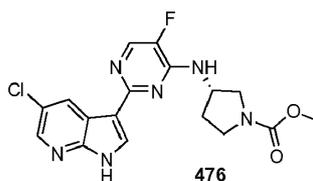
30 TR LCMS = 2,0 min. ES⁺ 439.



35 Formación de (S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(1-(ciclopentilmetilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (479).

De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de sulfonilo cloruro de ciclopentilmetilo (30 mg, 0,16 mmol) proporcionó 26,7 mg (rendimiento del 58 %) de 479, en forma de un sólido.

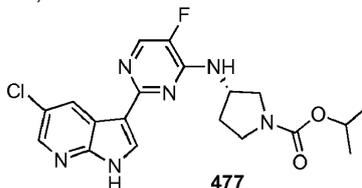
40 TR LCMS = 2,3 min. ES⁺ 479.



Formación de 3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-metilo (476).

5 De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de cloroformiato de metilo (20 mg, 0,21 mmol) proporcionó 13,6 mg (rendimiento del 52 %) de 476, en forma de una sal del ácido trifluoroacético después de la purificación por HPLC preparativa.

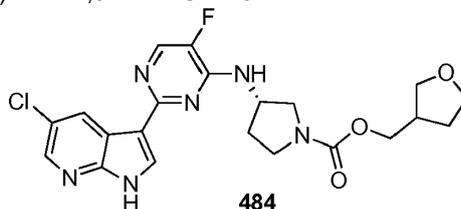
10 LCMS (tampón de formiato amónico) TR = 2,6 min. ES⁺ 391.



Formación de 3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-isopropilo (477).

15 De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 476, el uso de cloroformiato de isopropilo (20 mg, 0,21 mmol) proporcionó 11,3 mg (rendimiento del 42 %) de 477, en forma de una sal del ácido trifluoroacético después de la purificación por HPLC preparativa.

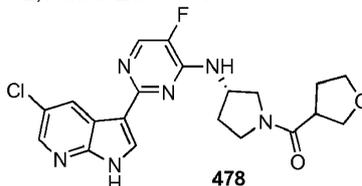
20 LCMS (tampón de formiato amónico) TR = 2,0 min. ES⁺ 419.



Formación de 3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato de (3S)-(tetrahidrofurano-3-il)metilo

25 (484). De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de (tetrahidrofurano-3-il)metil carbonato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (0,023 g, 0,096 mmol) proporcionó 5,7 mg (rendimiento del 10 %) de 484, en forma de una sal del ácido trifluoroacético después de la purificación por HPLC preparativa.

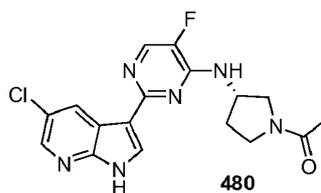
30 LCMS (tampón de formiato amónico) TR = 2,6 min. ES⁺ 461.



Formación de ((S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-yl)(tetrahidrofurano-3-il)metanona (478).

35 De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de ácido tetrahidrofurano-3-carboxílico (35 mg, 0,30 mmol) proporcionó 22,2 mg (rendimiento del 52 %) de 478, en forma de un sólido.

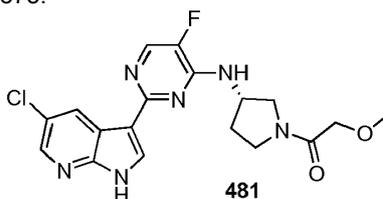
LCMS (tampón TFA) TR = 1,6 min. ES⁺ 431.



Formación de (S)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)etanona (480).

- 5 De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de cloruro de acetilo (45 μ l, 0,64 mmol) proporcionó 4,2 mg (rendimiento del 18 %) de 480, en forma de un sólido.

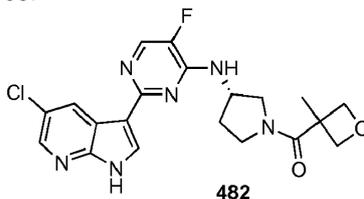
LCMS (tampón TFA) TR = 1,6 min, ES⁺ 375.



- 10 Formación de (S)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)-2-metoxietanona (481).

- 15 De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de cloruro de metoxiacetilo (50 mg, 0,46 mmol) proporcionó 8,6 mg (rendimiento del 33 %) de 481, en forma de un sólido.

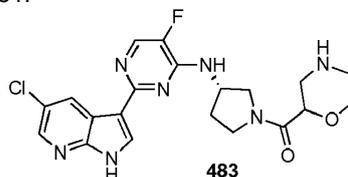
LCMS (tampón TFA) TR = 1,6 min, ES⁺ 405.



- 20 Formación de (S)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(3-metiloxetan-3-il)metanona (482).

- 25 De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico (15 mg, 0,13 mmol) proporcionó 17,7 mg (rendimiento del 42 %) de 482, en forma de un sólido.

LCMS (tampón TFA) TR = 1,6 min, ES⁺ 431.



- 30 Formación de ((S)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(morfolin-2-il)metanona (483).

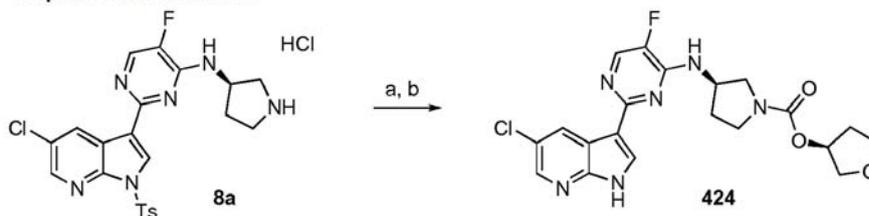
De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de ácido morfolina 2-carboxílico (25 mg, 0,11 mmol) proporcionó 3,6 mg (rendimiento del 8 %) de 483 en forma de un sólido.

- 35 LCMS (tampón TFA): Tr 1,4 min, ES⁺ 446.

Usando un procedimiento equivalente al de la preparación de 7c, puede obtenerse el otro enantiómero (8a).

Análogos que pueden prepararse a partir del compuesto 8a.

Esquema de referencia 8

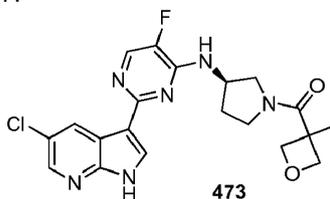


(a) carbonato de (S)-2,5-dioxipirrolidin-1-il tetrahidrofurano-3-ilo, i Pr₂NEt, THF, TR (b) NaOMe al 25 %/MeOH o LiOH 1 M, 150 °C, microondas, 10 min.

5 Formación de 3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-((S)-tetrahidrofurano-3-ilo)

10 (424). De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo y tetrahidrofurano-3-il carbonato de (S)-2,5-dioxipirrolidin-1-ilo proporcionó 19,8 mg (rendimiento del 47 %) de 424 en forma de un sólido.

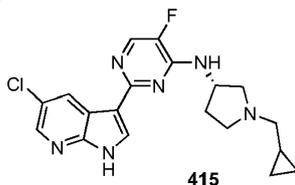
LCMS (tampón TFA) TR = 1,8 min, ES⁺ 447.



15 Formación de (R)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-yl(3-metiloxetan-3-il)metanona (473).

20 De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 482, el uso de clorhidrato de (R)-2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(pirrolidin-3-il)pirimidin-4-amina, 8a, y ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico (50 mg, 0,46 mmol) proporcionó 18,6 mg (rendimiento del 44 %) de 473, en forma de un sólido.

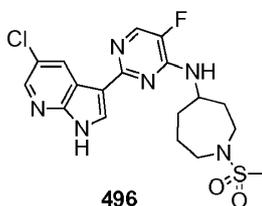
LCMS (tampón TFA) TR = 1,6 min, ES⁺ 431.



25 Formación de (S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (415).

30 Una solución de clorhidrato de (S)-2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(pirrolidin-3-il)pirimidin-4-amina, 7c, (0,05 g, 0,10 mmol) en metanol (3 ml) se trató con ciclopropano carboxaldehído (0,30 mmol), cianoborohidruro sódico (0,30 mmol) y acetato potásico (0,04 g, 0,30 mmol) y después se agitó a 60 °C hasta que la reacción estuvo completa. El tratamiento acuoso proporcionó un aceite que se disolvió en metanol (2 ml), después se trató con metóxido sódico al 25 %/metanol (0,5 ml) y se calentó a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente. El análisis por LCMS mostró la reacción completa. La solución resultante se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (0,5 ml), después se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa (tampón de formiato amónico) para proporcionar 6,2 mg (rendimiento del 17 %) de 415 en forma de un sólido.

TR LCMS = 1,5 min, ES⁺ 387.



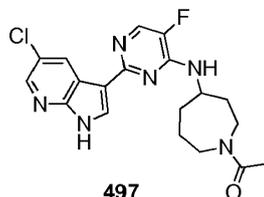
40

Formación de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)-1-(metilsulfonyl)azepan-4-amina (496).

De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de cloruro de metanosulfonyl proporcionó el producto deseado, 496, en forma de un sólido.

5

TR LCMS = 1,8 min, ES⁺ 439.

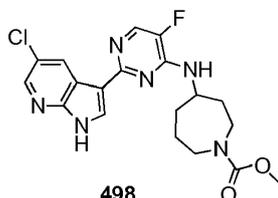


Formación de 1-(4-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)azepan-1-il)etanona (497).

10

De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de cloruro de acetilo proporcionó el producto deseado, 497, en forma de un sólido.

TR LCMS = 1,7 min, ES⁺ 403.



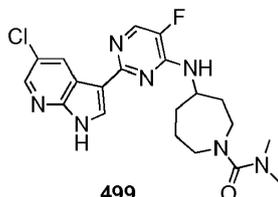
15

Formación de 4-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)azepano-1-carboxilato de metilo (498).

20

De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de cloroformiato de metilo proporcionó el producto deseado, 498, en forma de un sólido.

TR LCMS = 1,9 min, ES⁺ 419.



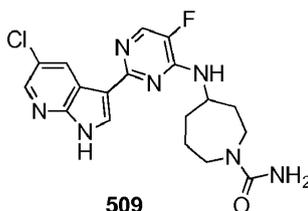
25

Formación de 4-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilazepano-1-carboxamida (499).

30

De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de carbamoil cloruro de dimetilo proporcionó el producto deseado, 499, en forma de un sólido.

TR LCMS = 1,8 min, ES⁺ 432.

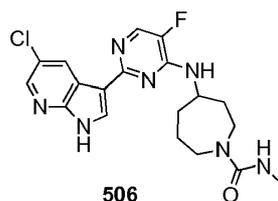


Formación de 4-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)azepano-1-carboxamida (509).

De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de isocianato de trimetilsililo proporcionó el producto deseado, 509, en forma de un sólido.

TR LCMS = 1,6 min, ES⁺ 404.

40

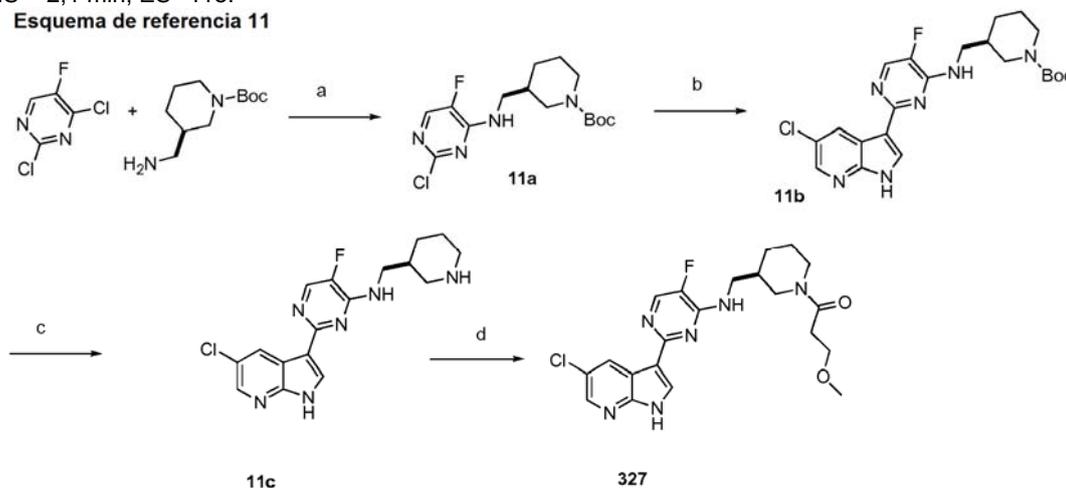


Formación de 4-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-N-metilazepano-1-carboxamida (506).

5 De acuerdo con el procedimiento para el compuesto 398, el uso de isocianato de metilo proporcionó el producto deseado, 506, en forma de una sal clorhidrato después del tratamiento con HCl/dioxano.

TR LCMS = 2,1 min, ES⁺ 418.

Esquema de referencia 11



10 (a) ¹Pr₂NEt, THF (b) 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, Pd (Ph₃P)₄, Na₂CO₃, DME, 130 °C (c) HCl/dioxano, CH₂Cl₂ (d) cloruro de 3-metoxipropanoilo, ¹Pr₂NEt, CH₂Cl₂/DMF

15 Formación de 3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (11a).

20 A una solución de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (0,43 g, 2,59 mmol) y 3-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,56 g, 2,59 mmol) en THF (50 ml) se le añadió ¹Pr₂NEt (0,45 ml, 2,59 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 8 h. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-30 %/hexanos) para proporcionar el producto deseado, 11a.

LCMS (M+1) 345,1.

25 Formación de 3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (11b)

30 A una solución desgasificada de 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina (0,71 g, 1,65 mmol), 3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo, 11a, (1,19 g, 3,60 mmol) y K₂CO₃ acuoso (2,48 ml de una solución 2 M, 4,97 mmol) en THF (30 ml) se le añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (0) (0,17 g, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min más. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se concentró al vacío, y el residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10 %-80 %/hexanos) para proporcionar el producto deseado, 11b.

35 LCMS (M+1) 461,4, (M-1) 460,7.

Formación de 2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(piperidin-3-ilmetil)pirimidin-4-amina (11c).

40 A una solución de 3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo, 11b, (0,13 g, 2,8 mmol) en MeOH al 5 %/CH₂Cl₂ se le añadieron 0,7 ml de una solución 4 N de HCl/dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El precipitado resultante se filtró y se usó sin purificación adicional.

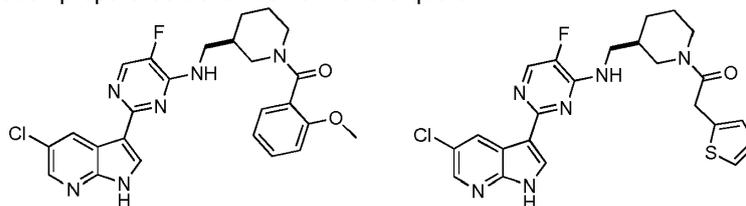
LCMS (M+1) 361,1.

Formación de (*R*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3-metoxipropan-1-ona (327).

5 A una solución de 2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(piperidin-3-ilmetil)pirimidin-4-amina, 11c, (0,04 g, 0,11 mmol) en una mezcla 10:1 de CH₂Cl₂/DMF (1 ml) se le añadieron ¹Pr₂NEt (0,058 ml, 0,33 mmol) y cloruro de 3-metoxipropanoilo (0,02 g, 0,17 mmol). Después de 12 horas, el disolvente se concentró al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 % -H₂O/acetonitrilo) para proporcionar el producto deseado, 327.

LCMS (M+1) 447,3.

Otros análogos que pueden prepararse de la misma manera que 327:



113

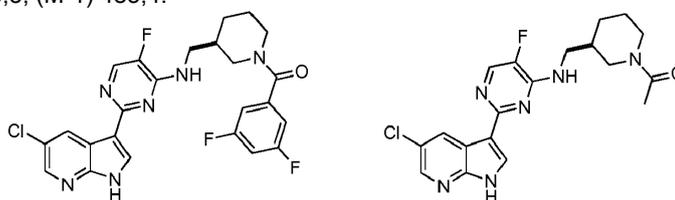
104

(*R*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-metoxifenil)metanona (113).

20 TR LCMS = 2,9 (M+1) 479,4, (M-1) 477,6.

(*R*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(tiofen-2-il)etanona (104).

25 TR LCMS = 2,8 (M+1) 485,3, (M-1) 483,4.



108

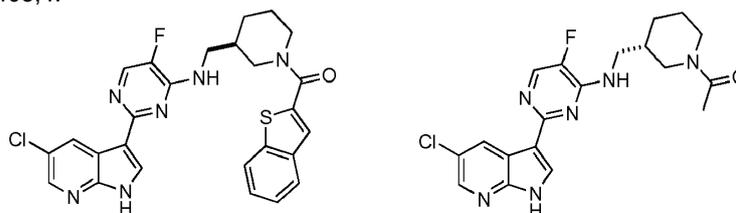
111

(*R*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3,5-difluorofenil)metanona (108).

30 TR LCMS = 2,1 (M+1) 501,3.

(*R*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanona (111).

35 TR LCMS = 2,5 (M+1) 403,4.



107

37

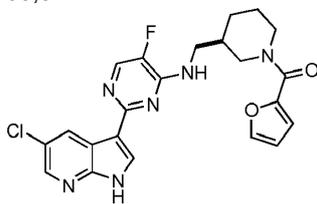
(*R*)-benzo[*b*]tiofen-2-il(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)metanona (107).

40

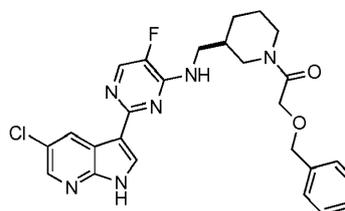
TR LCMS = 3,2 (M+1) 521,3.

(S)-1-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanona (37).

5 TR LCMS = 2,5 (M+1) 403,3.



102



106

(R)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(furan-2-il)metanona (102).

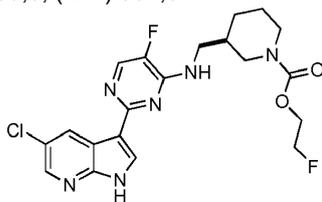
10

TR LCMS = 2,7 (M+1) 455,3, (M-1) 453,3.

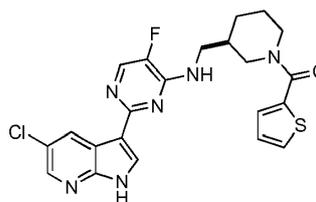
(R)-2-(benciloxi)-1-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanona (106).

15

TR LCMS = 3,0 (M+1) 509,3, (M-1) 507,5.



126



97

3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-2-fluoroetilo (126).

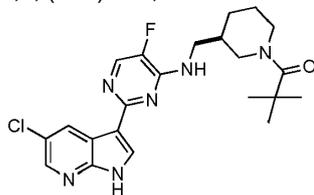
20

TR LCMS = 2,1 (M+1) 451,4.

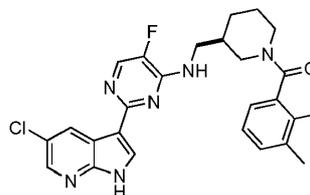
(R)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(tiofen-2-il)metanona (97).

25

TR LCMS = 2,9 (M+1) 471,2, (M-1) 469,6.



105



157

(R)-1-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (105).

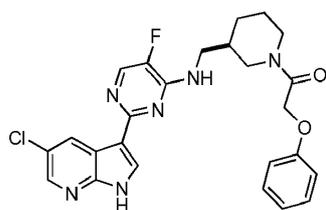
30

TR LCMS = 3,0 (M+1) 445,3, (M-1) 443,4.

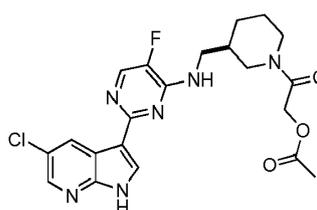
(R)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,3-dimetilfenil)metanona (157).

35

TR LCMS = 2,0 (M+1) 493,1.



94



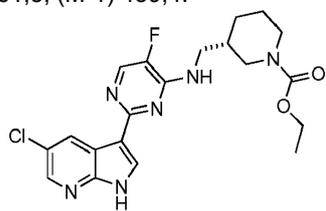
110

(*R*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-fenoxietanona (94).

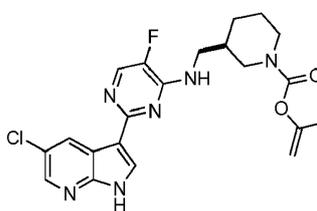
5 TR LCMS = 2,9 (M+1) 495,3, (M-1) 493,5.

etanoato de (*R*)-2-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetilo (110).

10 TR LCMS = 2,5 (M+1) 461,3, (M-1) 459,4.



33



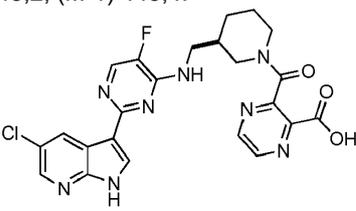
74

3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (*S*)-etilo (33).

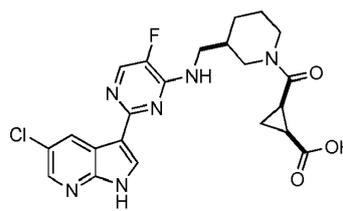
15 TR LCMS = 3,0 (M+1) 433,3, (M-1) 431,4.

3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-prop-1-en-2-ilo (74).

20 TR LCMS = 3,1 (M+1) 445,2, (M-1) 443,4.



82



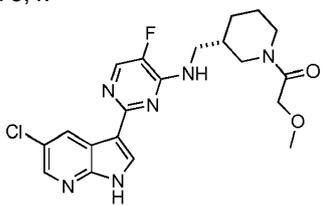
83

Ácido (*R*)-3-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carbonil)pirazina-2-carboxílico (82).

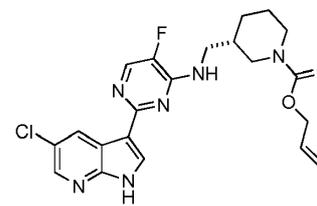
25 TR LCMS = 1,6 (M+1) 511,3.

Ácido (1*S*,2*R*)-2-((*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carbonil)ciclopropanocarboxílico (83).

30 TR LCMS = 1,6 (M+1) 473,4.



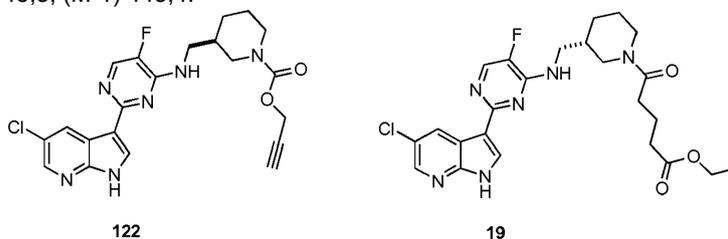
45



17

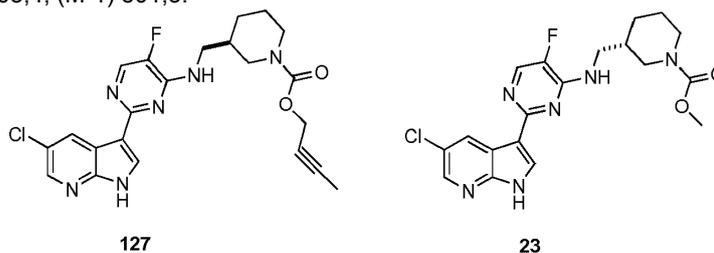
(S)-1-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-metoxietanona (45).
 TR LCMS = 2,4 (M+1) 433,3, (M-1) 431,4.

5 3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-alilo (17).
 TR LCMS = 3,1 (M+1) 445,3, (M-1) 443,4.



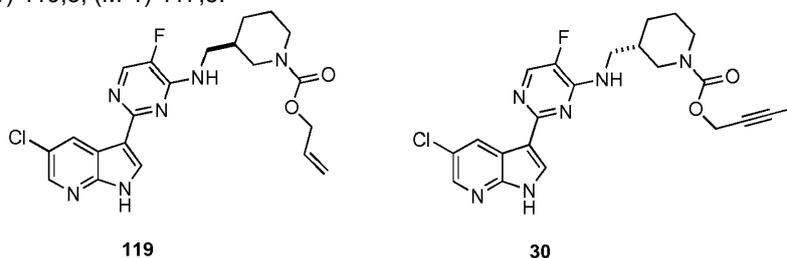
10 3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-prop-2-inilo (122).
 TR LCMS = 2,9 (M+1) 443,3, (M-1) 441,5.

15 5-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-5-oxopentanoato de (S)-etilo (19).
 TR LCMS = 2,8 (M+1) 503,4, (M-1) 501,5.



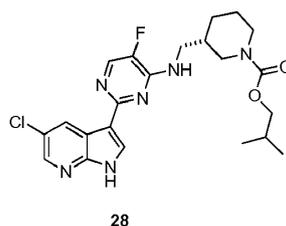
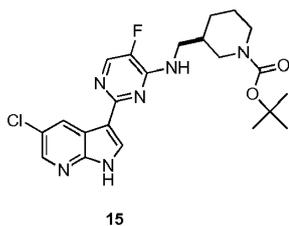
20 3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-but-2-inilo (127).
 TR LCMS = 3,1 (M+1) 457,3, (M-1) 455,6.

25 3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-metilo (23).
 TR LCMS = 2,8 (M+1) 419,3, (M-1) 417,3.



30 3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-alilo (119).
 TR LCMS = 3,1 (M+1) 445,4, (M-1) 443,5.

35 3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-but-2-inilo (30).
 TR LCMS = 3,1 (M+1) 457,3, (M-1) 455,6.



3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (15).

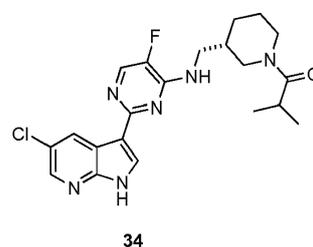
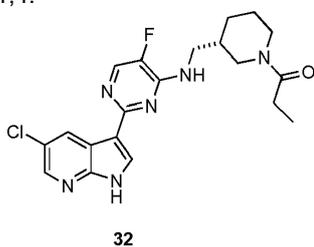
5

TR LCMS = 2,7 (M+1) 461,3.

3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-isobutilo (28).

10

TR LCMS = 3,3 (M+1) 461,4.



(S)-1-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona (32).

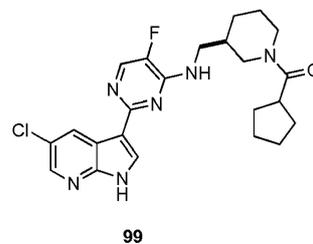
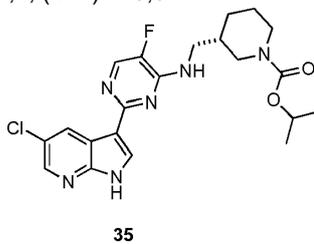
15

TR LCMS = 1,9 (M+1) 417,2.

(S)-1-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (34).

20

TR LCMS = 3,2 (M+1) 447,4, (M-1) 445,5.



3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-isopropilo (35).

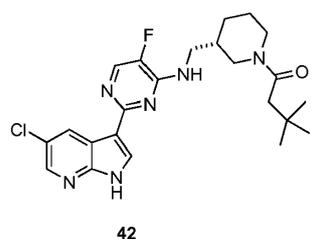
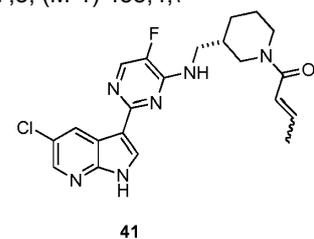
25

TR LCMS = 3,0 (M+1) 447,3, (M-1) 445,4.

(R)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il(ciclopentil)metanona (99).

30

TR LCMS = 3,1 (M+1) 457,3, (M-1) 455,4,\



(S)-1-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (41)

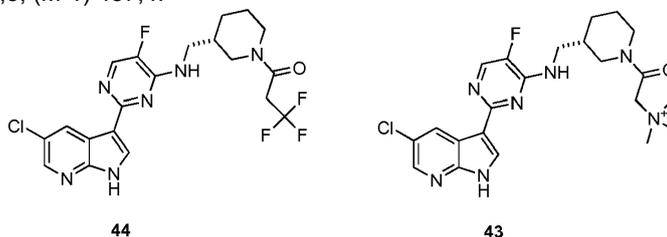
35

TR LCMS = 2,7 (M+1) 429,3, (M-1) 427,4.

(S)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona (42)

5

TR LCMS = 3,1 (M+1) 459,3, (M-1) 457,4.



(S)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona (44)

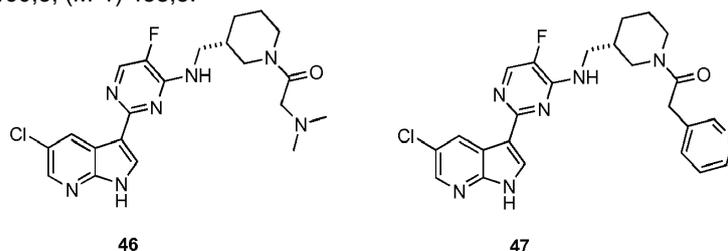
10

TR LCMS = 2,8 (M+1) 471,3, (M-1) 469,4.

(S)-2-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-*N,N,N* trimetil-2-oxoetanaminio (43)

15

TR LCMS = 2,4 (M+1) 460,3, (M-1) 458,5.



(S)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona (46)

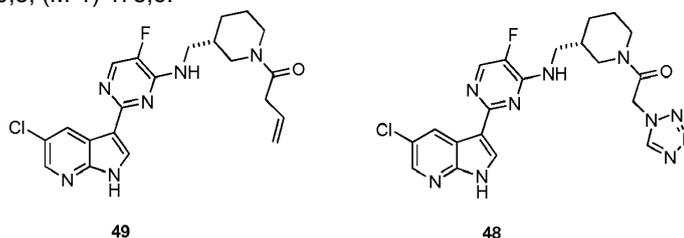
20

TR LCMS = 2,2 (M+1) 446,4, (M-1) 444,5.

(S)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(piridin-3-il)etanona (47)

25

TR LCMS = 2,4 (M+1) 480,3, (M-1) 478,6.



(S)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)but-3-en-1-ona (49)

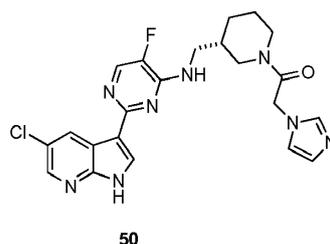
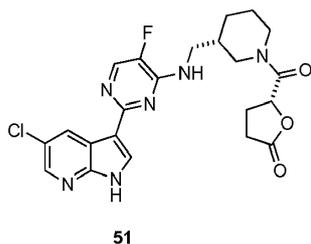
30

TR LCMS = 2,7 (M+1) 429,3, (M-1) 427,4.

(S)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(1*H*-tetrazol-1-il)etanona (48)

35

TR LCMS = 2,4 (M+1) 471,3, (M-1) 469,4.



(*R*)-5-((*S*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carbonil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (51)

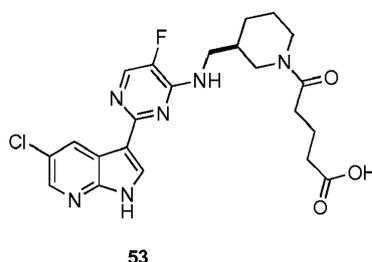
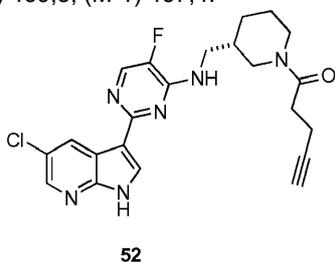
5

TR LCMS = 1,7 (M+1) 472,9.

(5)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-6]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanona (50)

10

TR LCMS = 2,3 (M+1) 469,3, (M-1) 467,4.



(*S*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)pent-4-in-1-ona (52)

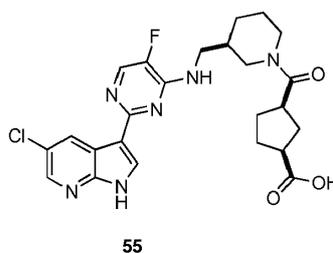
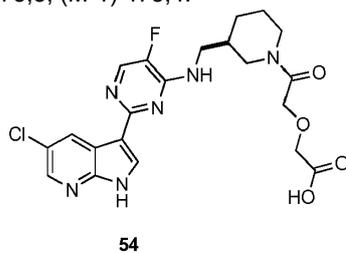
15

TR LCMS = 1,9 (M+1) 441,3.

Ácido (*R*)-5-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-5-oxopentanoico (53)

20

TR LCMS = 1,8 (M+1) 475,3, (M-1) 473,4.



Ácido (*R*)-2-(2-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetoxi)etanoico (54)

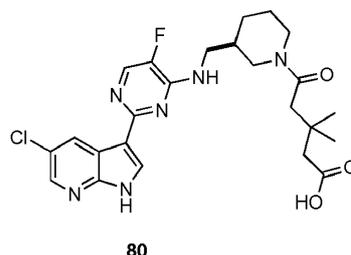
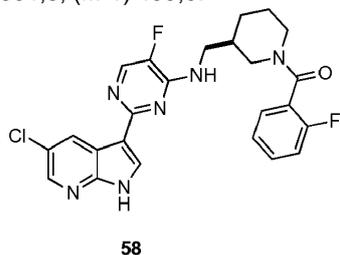
25

TR LCMS = 1,7 (M+1) 477,3, (M-1) 475,4.

Ácido (1*S*, 3*R*)-3-((*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carbonil)ciclopentanocarboxílico (55)

30

TR LCMS = 2,5 (M+1) 501,3, (M-1) 499,6.

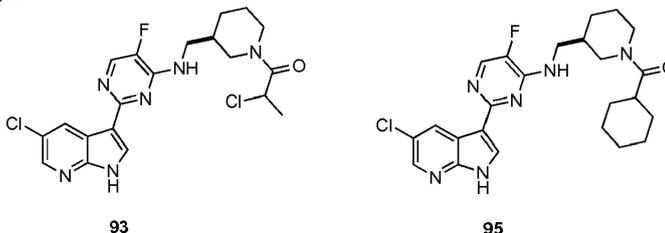


(*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-fluorofenil)metanona (58)

TR LCMS = 2,9 (M+1) 483,3, (M-1) 481,5.

5 Ácido (*R*)-5-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3,3-dimetil-5-oxopentanoico (80)

TR LCMS = 1,9 (M+1) 503,3.



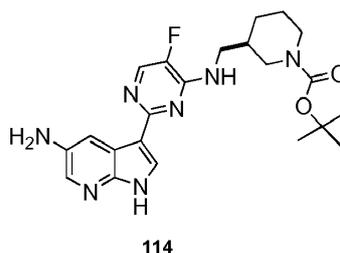
10

2-cloro-1-((*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona (93)

15 TR LCMS = 2,9 (M+1) 451,2, (M-1) 449,4.

(*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(ciclohexil)metanona (95)

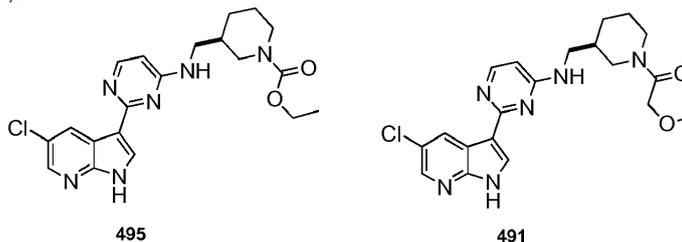
TR LCMS = 3,2 (M+1) 471,3, (M-1) 449,4.



20

3-((2-(5-amino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (114)

25 TR LCMS = 2,7 (M+1) 461,3.

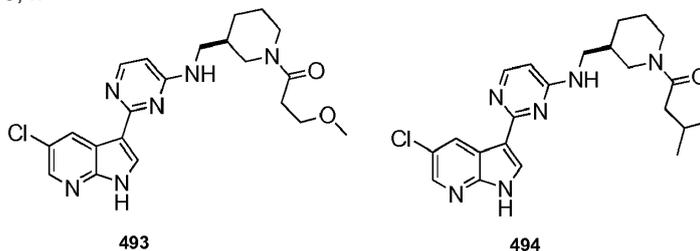


30 TR LCMS = 1,7 (M+1) 385,4.

3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-etilo (495)

(*R*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-metoxietanona (491)

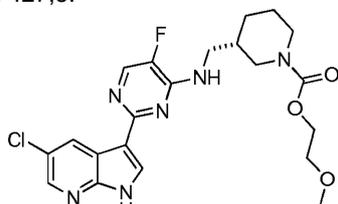
TR LCMS = 1,7 (M+1) 415,4.



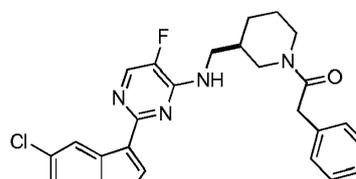
35

(R)-1-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3-metoxipropan-1-ona (493)
 TR LCMS = 1,7 (M+1) 429,5.

5 (R)-1-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (494)
 TR LCMS = 1,9 (M+1) 427,5.



24



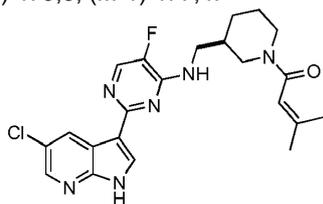
56

10 3-((2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-2-metoxietilo (24)

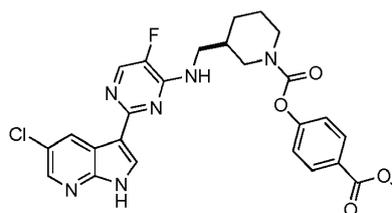
TR LCMS = 2,8 (M+1) 463,2, (M-1) 461,3.

15 (R)-1-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-feniletanona (56)

TR LCMS = 2,9 (M+1) 479,3, (M-1) 477,4.



57



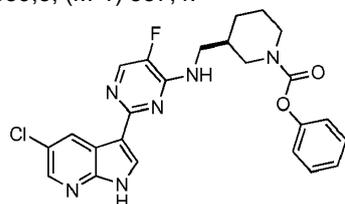
63

20 (R)-1-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3-metilbut-2-en-1-ona (57)

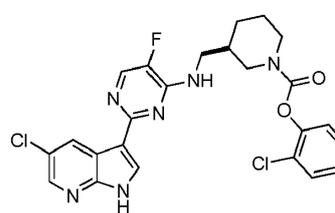
TR LCMS = 2,8 (M+1) 443,3, (M-1) 441,4.

25 3-((2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-4-(metoxicarbonil)fenilo (63)

TR LCMS = 3,2 (M+1) 539,3, (M-1) 537,4.



68



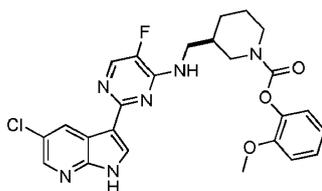
70

30 3-((2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-fenilo (68)

TR LCMS = 3,2 (M+1) 481,4, (M-1) 479,4.

35 3-((2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-2-clorofenilo (70)

TR LCMS = 3,3 (M+1) 515,3, (M-1) 513,3.

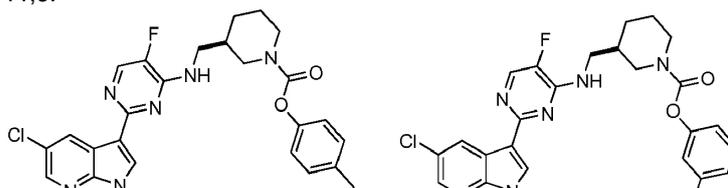


69

3-((2-(5-cloro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-2-metoxifenilo (69)

5

TR LCMS = 3,2 (M+1) 511,3.



71

72

3-((2-(5-cloro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-p-tolilo (71)

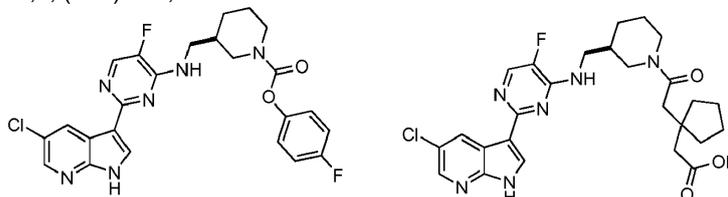
10

TR LCMS = 3,4 (M+1) 495,3, (M-1) 493,4.

3-((2-(5-cloro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-3-(trifluorometil)fenilo (72)

15

TR LCMS = 3,5 (M+1) 549,3, (M-1) 547,4.



73

81

3-((2-(5-cloro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-4-fluorofenilo (73)

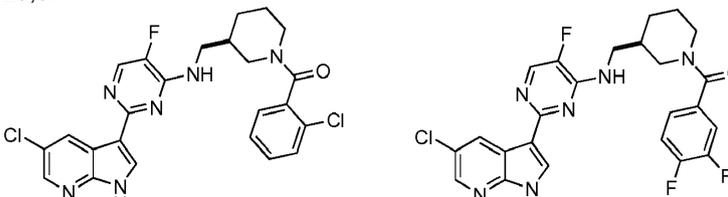
20

TR LCMS = 3,3 (M+1) 499,3, (M-1) 497,4.

Ácido (R)-2-(1-(2-(3-((2-(5-cloro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)ciclopentil)etanoico (81)

25

TR LCMS = 2,0 (M+1) 529,3.



84

85

(R)-3-((2-(5-cloro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-clorofenil)metanona (84)

30

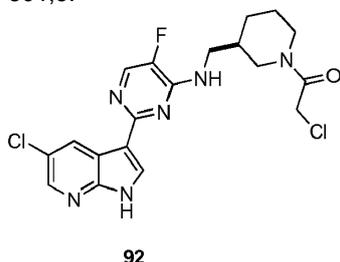
TR LCMS = 2,0 (M+1) 499,4.

(R)-3-((2-(5-cloro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3,4-

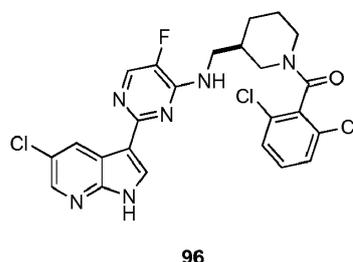
35

difluorofenil)metanona (85)

TR LCMS = 2,1 (M+1) 501,3.



92



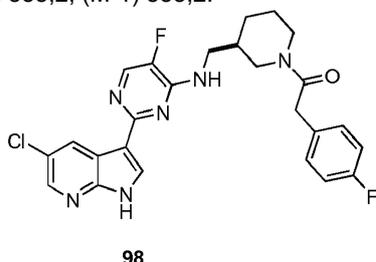
96

5 (R)-2-chloro-1-(3-((2-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanona (92)

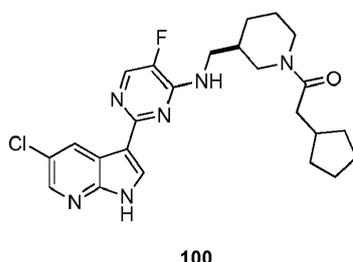
TR LCMS = 2,7 (M+1) 437,2, (M-1) 435,3.

10 (R)-3-((2-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,6-diclorofenil)metanona (96)

TR LCMS = 2,9 (M+1) 535,2, (M-1) 533,2.



98



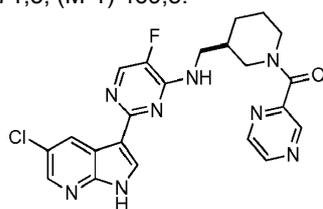
100

15 (R)-1-(3-((2-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)etanona (98)

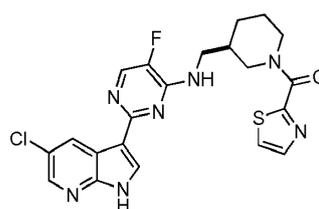
TR LCMS = 2,9 (M+1) 497,3, (M-1) 495,4.

20 (R)-1-(3-((2-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-ciclopentiletanona (100)

TR LCMS = 3,1 (M+1) 471,3, (M-1) 469,5.



111



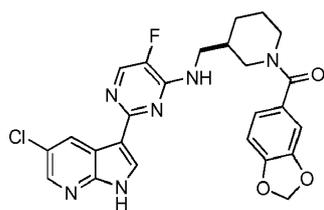
186

25 (R)-3-((2-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(pirazin-2-il)metanona (111)

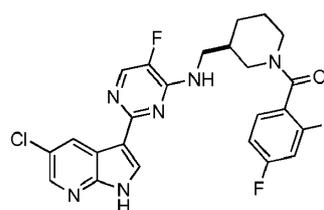
30 TR LCMS = 2,5 (M+1) 467,2, (M-1) 465,4.

(R)-3-((2-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(furan-2-il)metanona (186)

35 TR LCMS = 2,7 (M+1) 455,3, (M-1) 453,3.



103



152

(*R*)-benzo[d][1,3]dioxol-5-il(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)metanona (103)

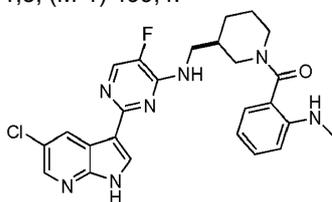
5

TR LCMS = 2,8 (M+1) 509,3, (M-1) 507,5.

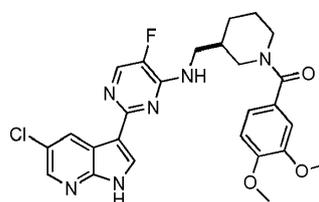
(*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,4-difluorofenil)metanona (152)

10

TR LCMS = 2,8 (M+1) 501,3, (M-1) 499,4.



112



109

(*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-(metilamino)fenil)metanona (112)

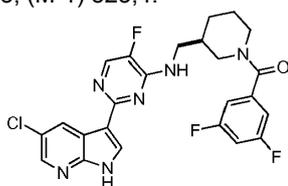
15

TR LCMS = 3,0 (M+1) 494,3, (M-1) 492,5.

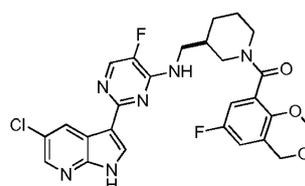
(*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3,4-dimetoxifenil)metanona (109)

20

TR LCMS = 2,7 (M+1) 525,3, (M-1) 523,4.



86



142

(*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3,5-difluorofenil)metanona (86)

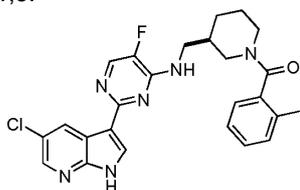
25

TR LCMS = 2,8 (M+1) 501, (M-1) 499.

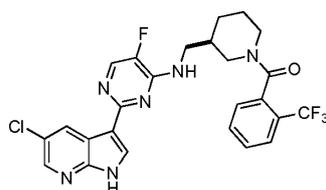
(*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(6-fluoro-4*H*-benzo[d][1,3]dioxin-8-il)metanona (142)

30

TR LCMS = 2,8 (M+1) 541,5.



143



146

(*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(o-tolil)metanona (143)

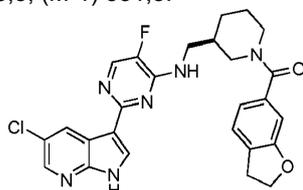
35

TR LCMS = 2,9 (M+1) 479,4, (M-1) 477,6.

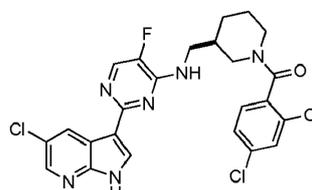
(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-(trifluorometil)fenil)metanona (146)

5

TR LCMS = 3,0 (M+1) 533,3, (M-1) 531,5.



145



147

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metanona (145)

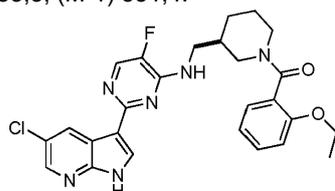
10

TR LCMS = 2,9 (M+1) 507,3, (M-1) 505,5.

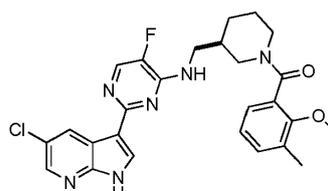
(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,4-diclorofenil)metanona (147)

15

TR LCMS = 3,2 (M+1) 533,3, (M-1) 531,4.



158



148

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-etoxifenil)metanona (158)

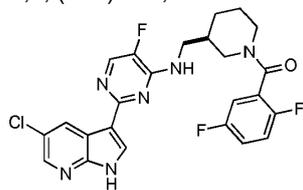
20

TR LCMS = 3,0 (M+1) 509,4, (M-1) 507,5.

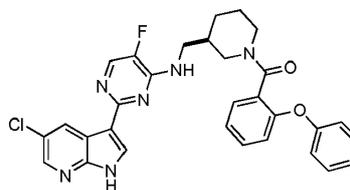
(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-metoksi-3-metilfenil)metanona (148)

25

TR LCMS = 3,0 (M+1) 509,3, (M-1) 507,5.



151



150

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,5-difluorofenil)metanona (151)

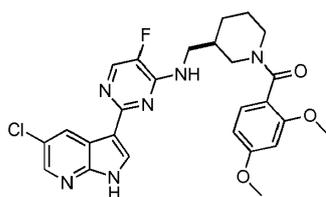
30

TR LCMS = 2,9 (M+1) 501,2, (M-1) 499,5.

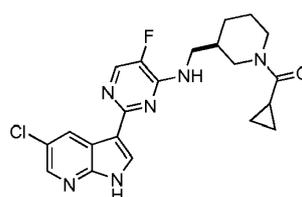
(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-fenoxifenil)metanona (150)

35

TR LCMS = 3,2 (M+1) 557,3, (M-1) 555,6.



154



325

(*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,4-dimetoxifenil)metanona (154)

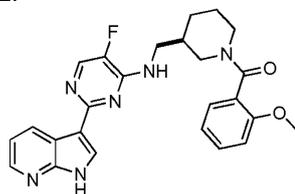
5

TR LCMS = 2,3 (M+1) 525,3, (M-1) 523,2.

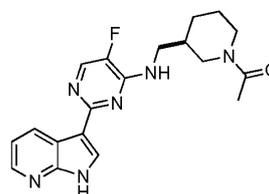
(*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona (325)

10

TR LCMS = 2,7 (M+1) 429,2.



272



268

(*R*)-3-((5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-metoxifenil)metanona (272)

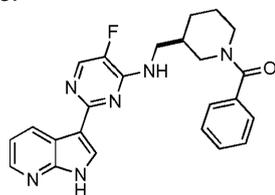
15

TR LCMS = 2,5 (M+1) 461,3.

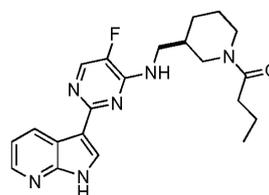
(*R*)-1-(3-((5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanona (268)

20

TR LCMS = 2,1 (M+1) 369,3.



271



270

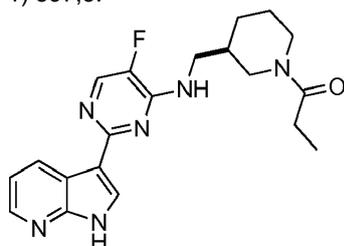
(*R*)-3-((5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(fenil)metanona (271)

25

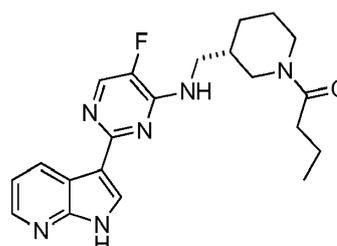
TR LCMS = 2,5 (M+1) 431,4.

(*R*)-1-(3-((5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona (270)

TR LCMS = 2,4 (M+1) 397,3.



269



225

30

(*R*)-3-((5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(fenil)propan-1-ona (269)

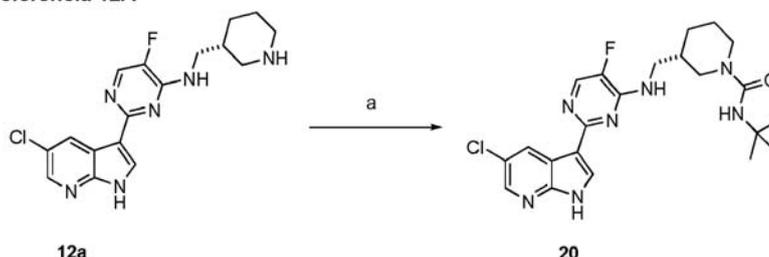
TR LCMS = 2,3 (M+1) 383,3.

(S)-1-(3-((5-fluoro-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona (225)

TR LCMS = 2,4 (M+1) 397,4.

- 5 De una manera análoga a la de la preparación del compuesto 327, los compuestos con la estereoquímica absoluta opuesta, se prepararon como se indica a continuación:

Esquema de referencia 12A



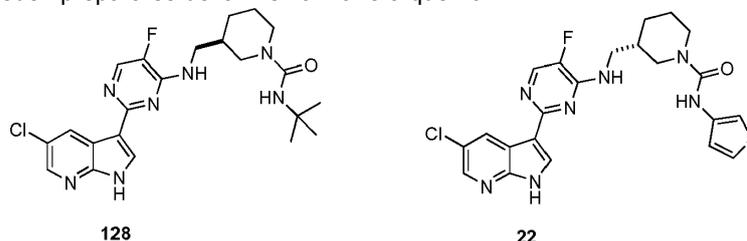
(a) isocianato de *terc*-butilo, piridina, CH₂Cl₂

- 10 Formación de (S)-N-*terc*-butil-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxamida (20).

- 15 A una solución de (R)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(piperidin-3-ilmetil)pirimidin-4-amina, 12a, (0,013 g, 0,036 mmol) en mezcla de piridina/CH₂Cl₂ (1 ml de una mezcla 1:1 se le añadió isocianato de *terc*-butilo (0,005 ml, 0,046 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 12 h. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 %-H₂O/acetonitrilo) para proporcionar el producto deseado, 20.

- 20 TR LCMS = 3,0 (M+1) 460,4, (M-1) 458,4.

Otros análogos que pueden prepararse de la misma manera que 20:

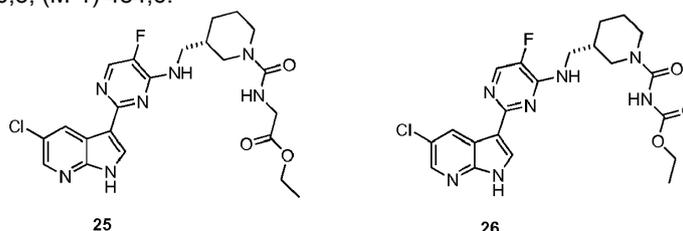


- 25 (R)-N-*terc*-butil-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxamida (128)

TR LCMS = 3,0 (M+1) 460,4, (M-1) 458,4.

- 30 (S)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-N-(tiofen-3-il)piperidina-1-carboxamida (22)

TR LCMS = 2,9 (M+1) 486,3, (M-1) 484,6.

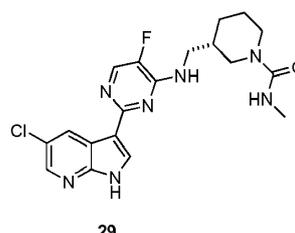
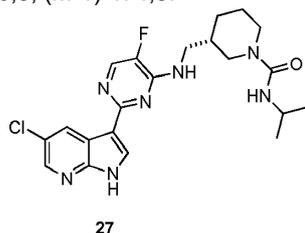


- 35 2-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxamido)etanoato de (S)-etilo (25)

TR LCMS = 2,6 (M+1) 490,3, (M-1) 488,4.

- 40 3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carbonilcarbamato de (S)-etilo (26)

TR LCMS = 2,5 (M+1) 476,3, (M-1) 474,5.

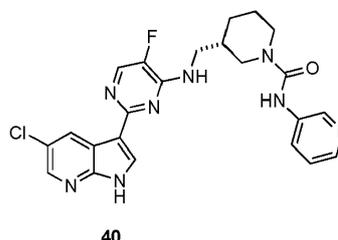
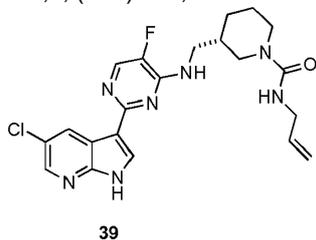


5 (S)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida (27)

TR LCMS = 2,7 (M+1) 446,4, (M-1) 444,5.

10 (S)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-N-metilpiperidina-1-carboxamida (29)

TR LCMS = 2,4 (M+1) 418,3, (M-1) 416,1.

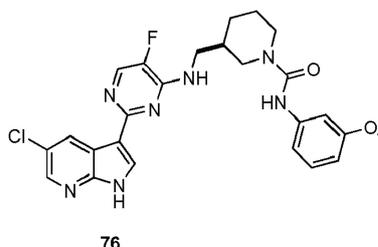
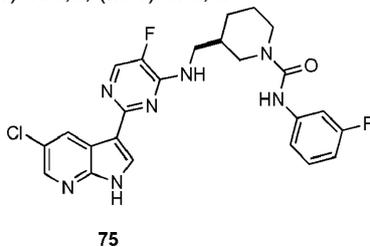


15 (S)-N-alil-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxamida (39)

TR LCMS = 2,6 (M+1) 444,4, (M-1) 442,4.

20 (S)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida (40)

TR LCMS = 2,5 (M+1) 481,3, (M-1) 479,4.

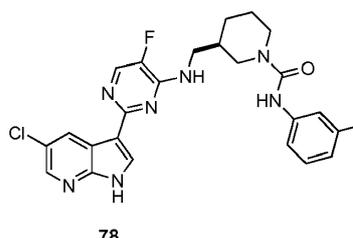
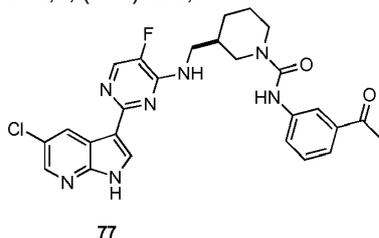


25 (R)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-N-(3-fluorofenil)piperidina-1-carboxamida (75)

TR LCMS = 3,0 (M+1) 498,3, (M-1) 496,5.

30 (R)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-N-(3-metoxifenil)piperidina-1-carboxamida (76)

TR LCMS = 2,9 (M+1) 510,3, (M-1) 508,5.



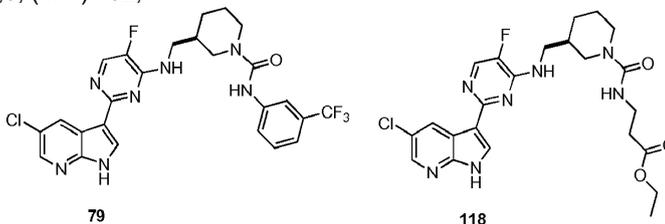
35 (R)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-N-(3-etanoilfenil)piperidina-1-

carboxamida (77)

TR LCMS = 2,8 (M+1) 522,3, (M-1) 520,4.

5 (R)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-N-m-tolilpiperidina-1-carboxamida (78)

TR LCMS = 3,0 (M+1) 494,3, (M-1) 492,4.

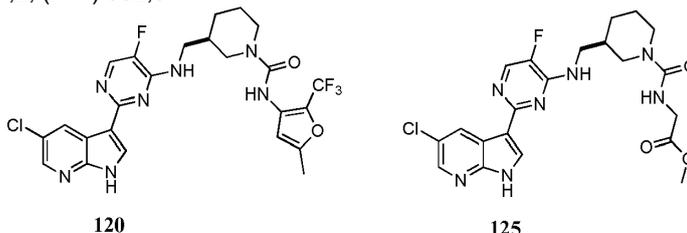


10 (R)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperidina-1-carboxamida (79)

TR LCMS = 3,3 (M+1) 548,3, (M-1) 546,4.

15 3-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxamido)propanoato de (R)-etilo (118)

TR LCMS = 2,6 (M+1) 504,2, (M-1) 502,5.

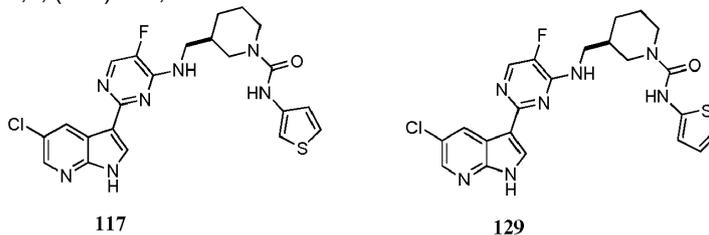


20 (R)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-N-(5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il)piperidina-1-carboxamida (120)

TR LCMS = 3,2 (M+1) 552,4, (M-1) 550,5.

25 2-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxamido)etanoato de (R)-metilo (125)

TR LCMS = 2,6 (M+1) 490,4, (M-1) 488,6.

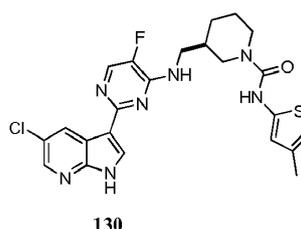
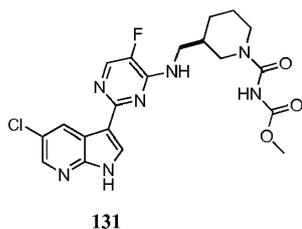


30 (R)-N-terc-butil-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxamida (117)

35 TR LCMS = 2,8 (M+1) 486,3, (M-1) 484,5.

(R)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-N-(tiofen-2-il)piperidina-1-carboxamida (129)

40 TR LCMS = 2,8 (M+1) 486,3, (M-1) 484,5.



3-((2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carbonilcarbamato de (R)-metilo (131)

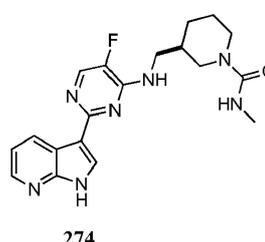
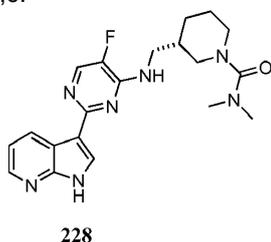
5

TR LCMS = 1,6 (M+1) 462,7.

(R)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-N-(4-metiltiofen-2-il)piperidina-1-carboxamida (130)

10

TR LCMS = 2,0 (M+1) 500,6.



(S)-3-((5-fluoro-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (228)

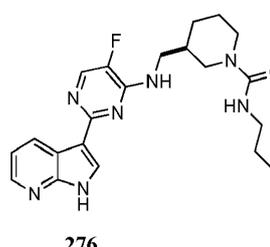
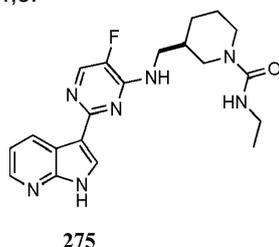
15

TR LCMS = 2,3 (M+1) 398,3.

(R)-3-((5-fluoro-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)-N-metilpiperidina-1-carboxamida (274)

20

TR LCMS = 2,1 (M+1) 384,3.



(R)-Metil-3-((5-fluoro-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxamida (275)

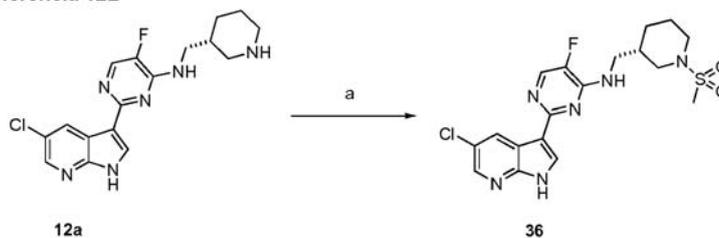
25

TR LCMS = 2,2 (M+1) 398,4.

(R)-3-((5-fluoro-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)-N-propilpiperidina-1-carboxamida (276)

TR LCMS = 2,3 (M+1) 412,4.

Esquema de referencia 12B



30

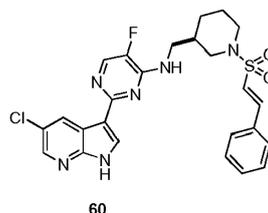
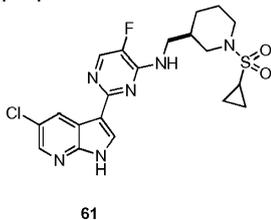
(b) isocianato de propilo, ⁱPr₂NEt, piridina, CH₂Cl₂

(S)-2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-((1-(metilsulfonyl)-piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (36).

A una solución de (*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(piperidin-3-ilmetil)pirimidin-4-amina, 12a, (0,018 g, 0,050 mmol) y piridina (0,7 ml) en CH₂Cl₂ (0,7 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,004 ml, 0,050 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 %-H₂O/acetonitrilo) para proporcionar el producto deseado, 36.

TR LCMS = 2,7 (M+1) 439,3, (M-1) 437,3.

Otros análogos que pueden prepararse de la misma manera que 36:

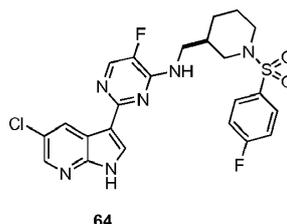
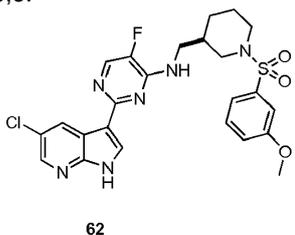


(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N*-((1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-3-il)metil)-5-fluoropirimidin-4-amina (61)

TR LCMS = 2,8 (M+1) 465,3, (M-1) 463,3.

15 (*R,E*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-((1-(estirilsulfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (60)

TR LCMS = 3,2 (M+1) 525,3.

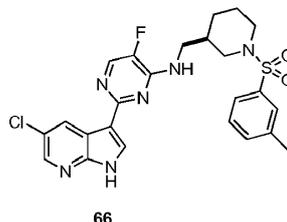
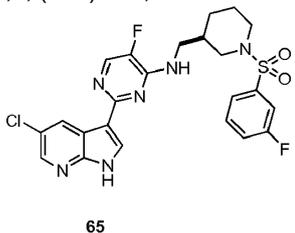


(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-((1-(3-metoxifenilsulfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (62)

TR LCMS = 3,1 (M+1) 531,3, (M-1) 529,4.

25 (*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-((1-(4-fluorofenilsulfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (64)

TR LCMS = 3,1 (M+1) 519,3, (M-1) 517,4

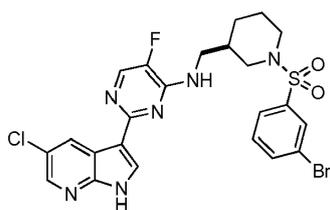


(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-((1-(3-fluorofenilsulfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (65)

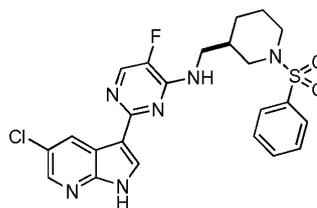
TR LCMS = 3,1 (M+1) 519,2, (M-1) 517,4.

35 (*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-((1-(*m*-tolilsulfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (66)

TR LCMS = 3,2 (M+1) 515,3, (M-1) 513,4



67



87

(*R*)-*N*-((1-(3-bromofenilsulfonyl)piperidin-3-yl)metil)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-yl)-5-fluoropirimidin-4-amina (67)

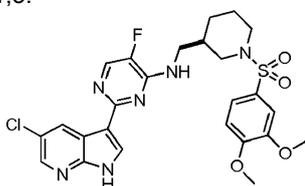
5

TR LCMS = 3,3 (M+1) 579,2, (M-1) 577,2.

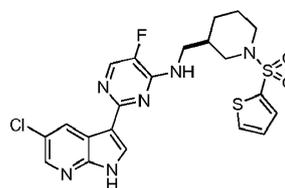
(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-yl)-5-fluoro-*N*-((1-(fenilsulfonyl)piperidin-3-yl)metil)pirimidin-4-amina (87)

10

TR LCMS = 2,1 (M+1) 501,3.



88



89

(*R*)-*N*-((1-(3-bromofenilsulfonyl)piperidin-3-yl)metil)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-yl)-5-fluoropirimidin-4-amina (88)

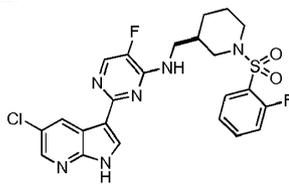
15

TR LCMS = 2,0 (M+1) 561,3.

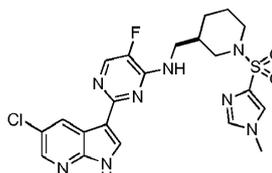
(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-yl)-5-fluoro-*N*-((1-(fenilsulfonyl)piperidin-3-yl)metil)pirimidin-4-amina (89)

20

TR LCMS = 2,1 (M+1) 507,2.



90



91

(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-yl)-5-fluoro-*N*-((1-(2-fluorofenilsulfonyl)piperidin-3-yl)metil)pirimidin-4-amina (90)

25

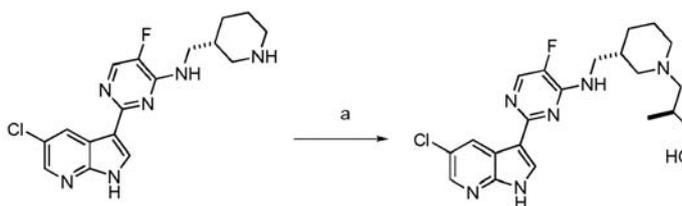
TR LCMS = 2,1 (M+1) 519,2.

(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-yl)-5-fluoro-*N*-((1-(1-metil-1*H*-imidazol-4-ilsulfonyl)piperidin-3-yl)metil)pirimidin-4-amina (91)

30

TR LCMS = 1,8 (M+1) 505,3.

Esquema de referencia 12C



12a

135

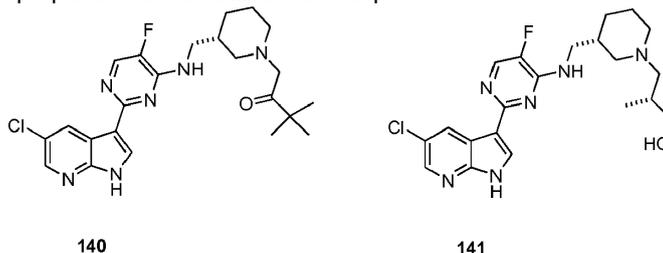
(a) (*R*)-3-bromo-2-metilpropan-1-ol, ¹Pr₂NEt, THF

Formación de (S)-3-((S)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ol (135).

- 5 A una solución de (R)-3-bromo-2-metilpropan-1-ol (0,006 ml, 0,055 mmol) y (R)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(piperidin-3-ilmetil)-pirimidin-4-amina, 12a, (0,020 g, 0,055 mmol) en CH₃CN (2 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,023 g, 0,165 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 24 h. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 %-H₂O/acetonitrilo) para proporcionar el producto deseado, 135.

- 10 TR LCMS = 2,5 (M+1) 433,4, (M-1) 431,6.

Otros análogos que pueden prepararse de la misma manera que 135:

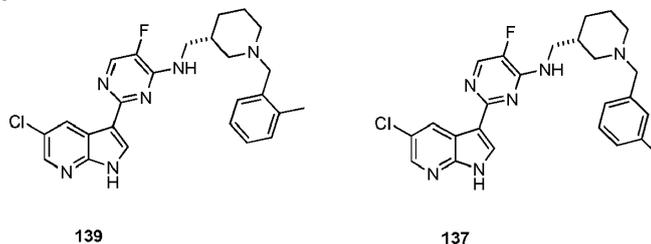


- 15 (S)-1-(3-((S)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona (140)

TR LCMS = 2,9 (M+1) 459,3, (M-1) 457,5.

- 20 (R)-3-((S)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ol (141)

TR LCMS = 1,4 (M+1) 433,5.

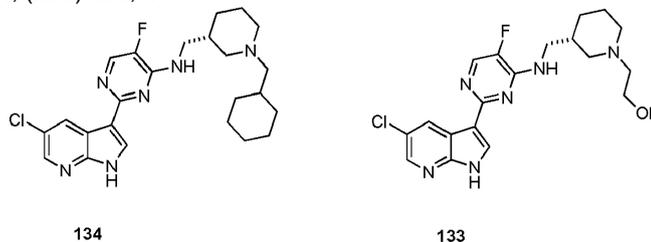


- 25 (S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-((1-(2-metilbencil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (139)

TR LCMS = 3,2 (M+1) 465,3, (M-1) 463,4.

- 30 (S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-((1-(3-metilbencil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (137)

TR LCMS = 3,1 (M+1) 465,4, (M-1) 463,6.

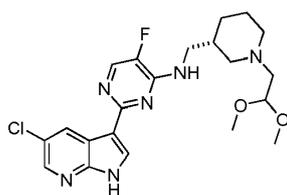


- 35 (S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-((1-(ciclohexilmetil)piperidin-3-il)metil)-5-fluoropirimidin-4-amina (134)

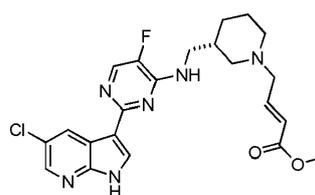
TR LCMS = 3,1 (M+1) 457,3, (M-1) 455,5.

- 40 (S)-2-(3-((S)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanol (133)

TR LCMS = 2,3 (M+1) 405,3, (M-1) 403,6.



132



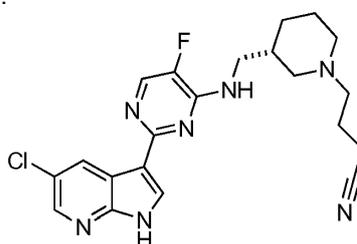
138

(S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-((1-(2,2-dimetoxietil)piperidin-3-il)metil)-5-fluoropirimidin-4-amina (132)

5 TR LCMS = 2,2 (M+1) 449,7.

4-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)but-2-enoato de (S,E)-metilo (138)

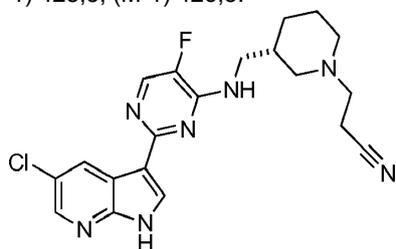
10 TR LCMS = 2,8 (M+1) 459,3, (M-1) 457,7.



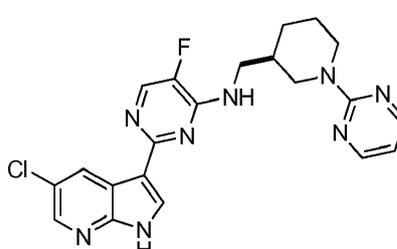
666

(S)-4-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)butanonitrilo (666)

15 TR LCMS = 2,6 (M+1) 428,3, (M-1) 426,5.



667



124

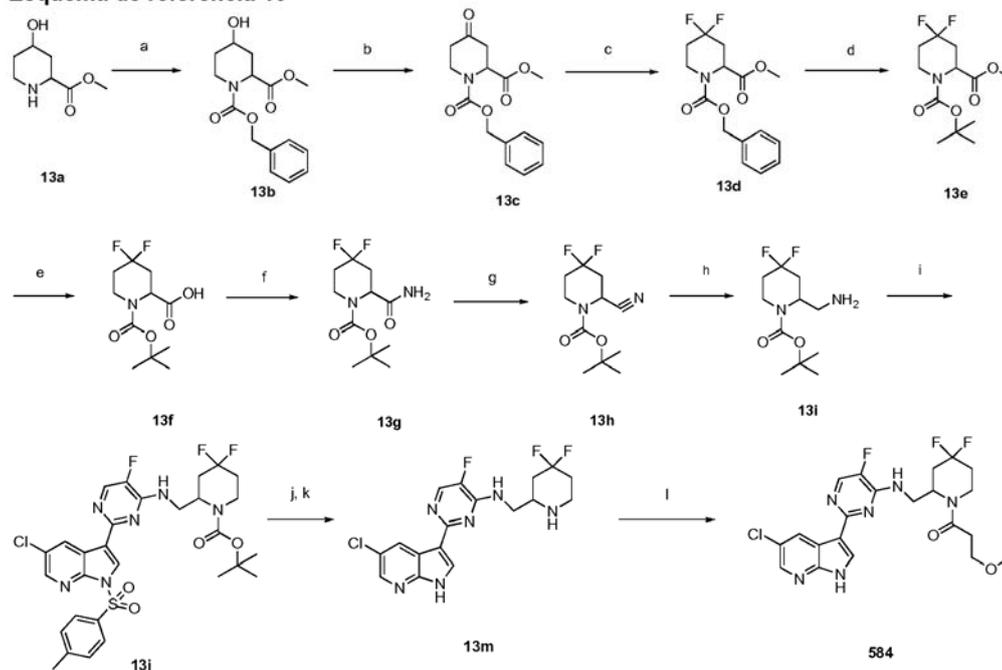
(S)-3-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)propanonitrilo (667)

20 TR LCMS = 1,4 (M+1) 414,5.

(R)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-((1-(pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (124)

TR LCMS = 3,1 (M+1) 439,3 (M-H) 437,4.

Esquema de referencia 13



(a) Cloroformiato de bencilo, trietilamina, CH_2Cl_2 ; (b) dimetilsulfóxido, cloruro de oxalilo, trietilamina, CH_2Cl_2 ; (c) DAST, THF; (d) Pd al 10 %/C, MeOH, H_2 , dicarbonato de di-*tert*-butilo (e) LiOH, THF/MeOH/Agua; (f) Piridina, dicarbonato de di-*tert*-butilo, NH_4HCO_3 , 1,4-Dioxano; (g) trietilamina, TFAA, CH_2Cl_2 ; (h) Ni Raney, MeOH, H_2 ; (i) 5-cloro-3-(5-fluoro-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-pirrolo[2,3-*b*]piridina, Pr_2NEt , THF, microondas, 130°C 15 min; (j) NaOMe, MeOH (k) isopropanol/HCl, 45°C ; (l) cloruro de 3-metoxi propanoílo, PrNEt , CH_2Cl_2 , DMF.

Formación de 2-metil 4-hidroxipiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo (13b).

A una solución fría (5°C) de 4-hidroxipiperidina-2-carboxilato de metilo, 13a, (5,17 g, 32,48 mmol) y trietilamina (6,00 ml, 43,05 mmol) en CH_2Cl_2 (135 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (6,20 ml, 43,43 mmol) durante 10 min. La solución resultante se agitó a 5°C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se pasó a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 30 - 80 %/Hexanos para proporcionar el producto deseado, 13b.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,36 - 7,33 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,89 - 4,78 (m, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 3H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 2,44 (s, 1H), 1,96 - 1,91 (m, 1H) y 1,71 (s, 2H) ppm.

Formación de 2-metil 4-oxopiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo (13c).

En un matraz de 500 ml, secado a la llama en una atmósfera de N_2 se le añadió CH_2Cl_2 (65 ml) seguido de cloruro de oxalilo (5,2 ml, 59,6 mmol). Después del enfriamiento de la mezcla de reacción a -78°C , se añadió dimetilsulfóxido (8,4 ml, 118,4 mmol) seguido de 2-metil 4-hidroxipiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo, 13b, (8,6 g, 29,2 mmol) en CH_2Cl_2 (65 ml). La reacción se dejó en agitación a -78°C durante 45 min. A la mezcla se le añadió trietilamina (24,4 ml, 175,1 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y HCl 1 N. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30 -50 %/hexanos) para dar el producto deseado, 13c.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (s, 5H), 5,24 - 5,18 (m, 3H), 5,02 (s, 1H), 4,12 (c, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,74 - 3,65 (m, 3H), 2,79 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H) y 2,53 (s, 2H) ppm.

Formación de 2-metil 4,4-difluoropiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo (13d).

En una solución fría (0°C) de 2-metil 4-oxopiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo, 13c, (7,4 g, 25,4 mmol) en THF (75 ml) se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (25,0 ml, 189,2 mmol). Después de 2 horas a 0°C , la reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de agua. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. Se añadió NaHCO_3 sólido para ajustar el pH a neutral. Las capas se separaron y el producto orgánico se lavó con agua y salmuera, se

secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se pasó a través de un lecho de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 15-20 %/hexanos para proporcionar el producto deseado, 13d.

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37 - 7,31 (m, 5H), 5,30 - 5,06 (m, 3H), 4,45 - 4,22 (m, 1H), 3,76 - 3,52 (m, 3H), 3,45 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,76 (s, 1H) y 2,23 - 1,93 (m, 3H) ppm.

Formación de 2-metil 4,4-difluoropiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (13e).

10 En un matraz Parr (1 l) se cargó paladio al 10 % sobre carbono (0,57 g) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,47 g, 20,49 mmol). Se añadió una solución de 2-metil-4,4-difluoropiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo, 13d, (4,28 g, 13,66 mmol) en metanol (150 ml) y se introdujo hidrógeno a través de un agitador Parr (46 PSI (317,16 kPa)). La mezcla de reacción se agitó durante un fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó vigorosamente con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró a sequedad y se disolvió de nuevo en EtOAc al 10 %/hexanos. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-20 %/hexanos) para proporcionar 5,1 g de una mezcla del producto deseado, 13e, más aproximadamente 840 mg de producto contaminado. La mezcla en bruto resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,08 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,76 (s, H), 3,74 (s, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,04 (m, 1H) y 1,53 (s, 9H) ppm.

Formación de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4,4-difluoropiperidina-2-carboxílico (13f)

25 A una solución de 2-metil 4,4-difluoropiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo, 13e, (4,6 g, 16,5 mmol) en THF (18 ml), metanol (18 ml) y H₂O (9 ml) se le añadió hidróxido de litio (3,45 g, 82,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se diluyó con una ligera cantidad de agua y éter. Las capas se separaron y la fase orgánica se descartó. La fase acuosa se acidificó a pH 3 con la adición de una solución acuosa saturada de KHSO₄. El producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto resultante se usó sin purificación adicional.

30 RMN ¹H (300 MHz, EDCI₃) δ 5,14 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,28 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 1,99 - 1,81 (m, 1H) y 1,47 (s, 9H) ppm.

35 Formación de 2-carbamoil-4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (13g)

40 A una solución de ácido 1-*terc*-butoxicarbonil-4,4-difluoro-piperidina-2-carboxílico, 13f, (1,67 g, 6,30 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se le añadió piridina (0,35 ml, 4,33 mmol), seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,78 g, 8,17 mmol) y bicarbonato de amonio (0,63 g, 7,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de KHSO₄ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se usó sin purificación adicional.

Formación de 2-ciano-4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (13h)

45 A una solución de 2-carbamoil-4,4-difluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, 13g, (1,72 g, 6,51 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadió *N,N*-trietilamina (2,03 ml, 14,61 mmol) seguido de la adición gota a gota de (2,2,2-trifluoroacetil)-2,2,2-trifluoroacetato (1,02 ml, 7,32 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se pasó a través de un lecho de gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 10 - 30 %/hexanos para proporcionar el producto deseado, 13h.

50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,43 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,70 (s, 1H) y 1,53 - 1,46 (m, 9H) ppm.

55 Formación de 2-(aminometil)-4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (13i)

60 Se lavó níquel Raney (0,36 ml, 5,40 mmol) con MeOH (2 x) y se cargó en un agitador Parr. Una solución de 2-ciano-4,4-difluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, 13h, (1,33 g, 5,40 mmol) en metanol (50 ml). La mezcla de reacción se sometió a condiciones de hidrogenación durante una noche en el agitador Parr (46 PSI (317,16 kPa)). La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó vigorosamente con CH₂Cl₂. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional.

65 Formación de 2-((2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (13j)

A una solución de 2-(aminometil)-4,4-difluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, 13i, (0,10 g, 0,41 mmol) y 5-

cloro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridina (0,18 g, 0,38 mmol) en THF (2 ml) se le añadió $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,20 ml, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó por microondas a 130 °C durante 15 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el producto deseado, 13j.

LCMS (M-1) 649,52.

Formación de 2-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (13k).

A una solución de 2-[[[2-(5-cloro-1-(p-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]metil]-4,4-difluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, 13j, (0,23 g, 0,35 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió metanolato sódico (4 ml de 25 % p/v, 18,51 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se inactivó con agua. Se añadió EtOAc añadió y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto era lo suficientemente puro para usarse sin purificación adicional.

LCMS (M+1) 497,44, (M-1) 495,52.

Formación de 2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-((4,4-difluoropiperidin-2-il)metil)-5-fluoropirimidin-4-amina (13m)

A una solución de 2-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, 13k, (0,09 g, 0,18 mmol) en 2-propanol (2 ml) se le añadió clorhidrato de propan-2-ol (2 ml de 6 M, 12,00 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 17 horas, se añadió 1 ml más de IPA/HCl y la mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 1 hora. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

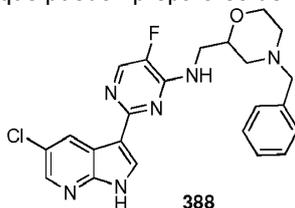
LCMS (M+1) 397,40, (M-1) 395,44.

Formación de 1-(2-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-metoxipropan-1-ona (584)

A una solución de 2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-[(4,4-difluoro-2-piperidil)metil]-5-fluoro-pirimidin-4-amina, 13k, (0,086 g, 0,198 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml), DMF (0,5 ml) y $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,10 ml, 0,57 mmol) se le añadió cloruro de 3-metoxipropanoilo (2,43 g, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar una mezcla enriquecida en el producto deseado, 13, que se purificó a través de HPLC preparativa.

RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,45 (m, 1H), 8,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,31 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,62 - 4,43 (m, 2H), 4,39 - 3,72 (m, 5H), 3,68 (s, 2H), 3,43 - 3,40 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,33 (s, 2H) y 2,08 (s, 2H) ppm: LCMS (M+1) 483,44, (M-1) 481,52.

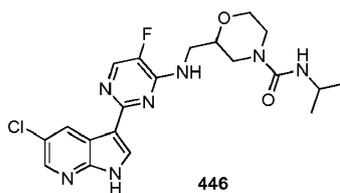
A continuación se describen otros análogos que pueden prepararse de la misma manera que 584:



N-((4-bencilmorfolin-2-il)metil)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (388).

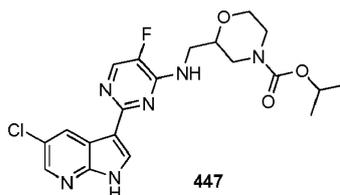
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,14 - 9,09 (m, 1H), 8,81 - 8,71 (m, 1H), 8,29 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 5H), 5,58 - 5,41 (m, 1H), 3,92 - 3,43 (m, 4H), 2,83 - 2,72 (m, 2H), 2,38 - 2,28 (m, 2H) y 1,62 (m, 2H) ppm.

TR LCMS = 1,8 (M+1) 453,4.



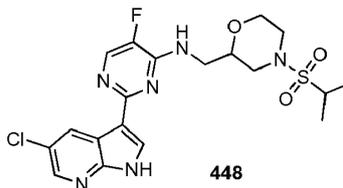
2-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-N-isopropilmorfolina-4-carboxamida (446).

5 TR LCMS = 1,7 (M+1) 448,4



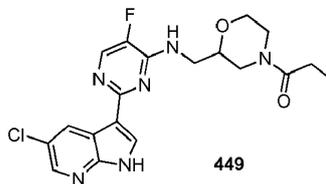
2-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)morfolina-4-carboxilato de isopropilo (447).

10 TR LCMS = 2,0 (M+1) 449,3



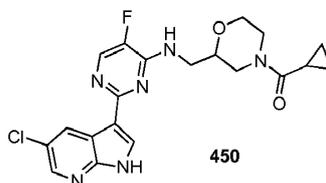
2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-((4-(isopropilsulfonil)morfolin-2-il)metil)pirimidin-4-amina (448).

15 TR LCMS = 1,9 (M+1) 469,3



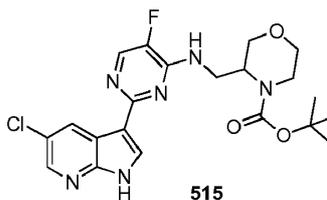
1-(2-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)morfolino)propan-1-ona (449).

20 TR LCMS = 1,7 (M+1) 419,4



(2-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)morfolino)(ciclopropil)metanona (450).

25 TR LCMS = 1,7 (M+1) 431,4

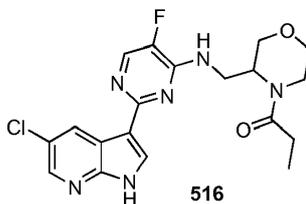


3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo (515).

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (s, 1H), 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,02 - 3,62 (m, 6H), 3,55 (dd, J = 2,4, 12,1 Hz, 1H),

3,35 - 3,27 (m, 1H) y 1,40 - 1,22 (m, 9H) ppm.

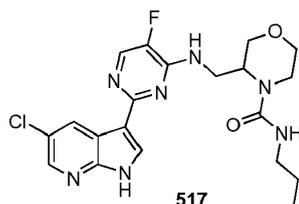
TR LCMS = 2,5 (M+1) 463,5.



5

1-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)morfolino)propan-1-ona (516).

TR LCMS = 1,9 (M+1) 419,4



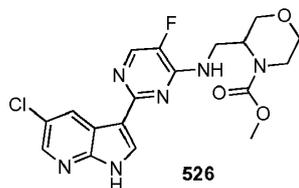
10

3-((2-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-N-propilmorfolina-4-carboxamida (517).

RMN ¹H (300 MHz, d6-DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,93 - 3,74 (m, 3H), 3,51 - 3,47 (m, 2H), 3,39 - 3,20 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 6,2, 13,1 Hz, 3H), 1,35 - 1,25 (m, 2H) y 0,76 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm.

15

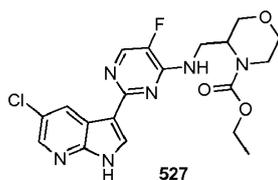
TR LCMS = 2,3 (M+1) 448,54.



20

3-((2-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)morfolina-4-carboxilato de metilo (526).

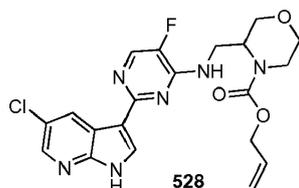
TR LCMS = 2,4 (M+1) 421,0.



25

3-((2-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)morfolina-4-carboxilato de etilo (527).

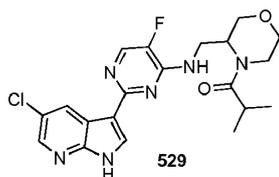
TR LCMS = 2,5 (M+1) 435,1.



30

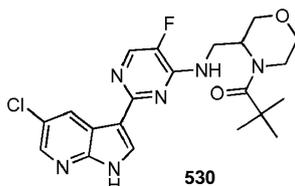
3-((2-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)morfolina-4-carboxilato de alilo (528).

TR LCMS = 2,6 (M+1) 447,1.



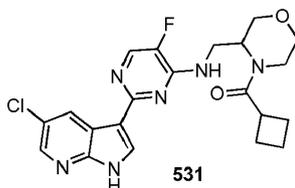
1-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)morfolino)-2-metilpropan-1-ona (529).

5 TR LCMS = 2,5 (M+1) 433,1.



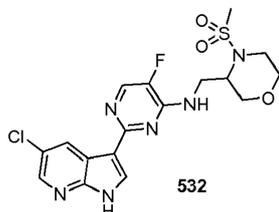
1-(3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)morfolino)-2,2-dimetilpropan-1-ona (530).

10 TR LCMS = 1,9 (M+1) 447,1.



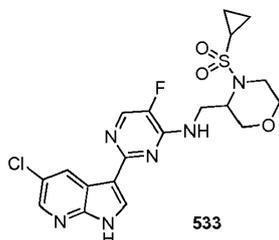
(3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)morfolino)(ciclobutil)metanona (531).

15 TR LCMS = 2,6 (M+1) 445,1.



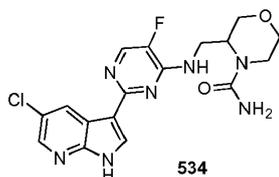
2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-((4-(metilsulfonyl)morfolin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (532).

20 TR LCMS = 2,4 (M+1) 441,0.



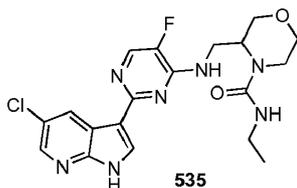
2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-((4-(ciclopropilsulfonyl)morfolin-3-il)metil)-5-fluoropirimidin-4-amina (533).

25 TR LCMS = 2,4 (M+1) 467,0.



3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)morfolina-4-carboxamida (534).

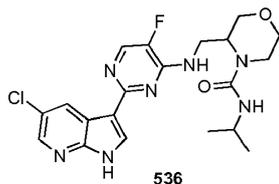
TR LCMS = 2,0 (M+1) 406,0.



3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-N-etilmorfolina-4-carboxamida (535).

5

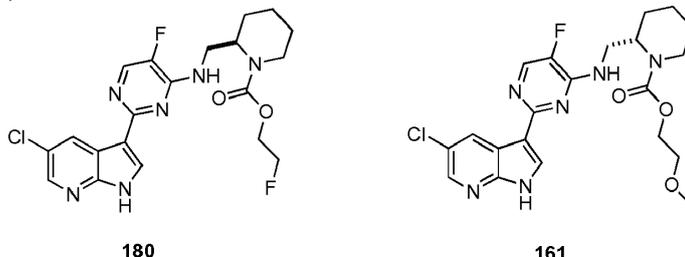
TR LCMS = 2,2 (M+1) 434,1.



3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-N-isopropilmorfolina-4-carboxamida (536).

10

TR LCMS = 2,3 (M+1) 448,1.



2-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (R)-2-fluoroetilo (180).

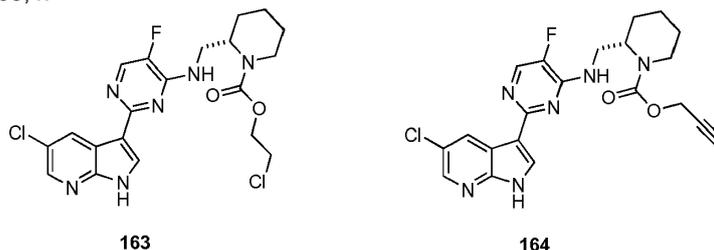
15

TR LCMS = 2,1 (M+1) 451,4.

2-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-2-metoxietilo (161).

20

TR LCMS = 2,8 (M+1) 463,4.



2-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-2-cloroetilo (163).

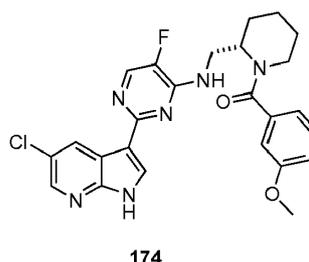
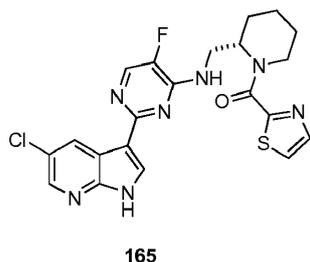
25

TR LCMS = 3,1 (M+1) 467,4.

2-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-prop-2-ino (164).

30

TR LCMS = 3,0 (M+1) 443,5.



(S)-2-((2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(tiazol-2-il)metanona (165).

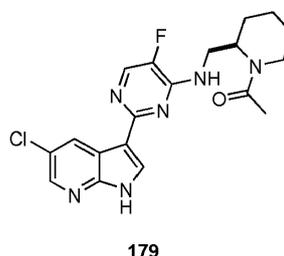
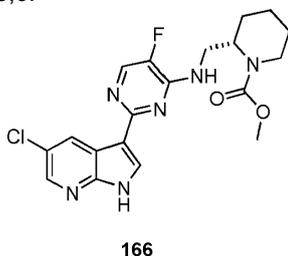
5

TR LCMS = 2,8 (M+1) 472,5.

(S)-2-((2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3-metoxifenil)metanona (174).

10

TR LCMS = 2,8 (M+1) 495,6.



2-((2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-metilo (166).

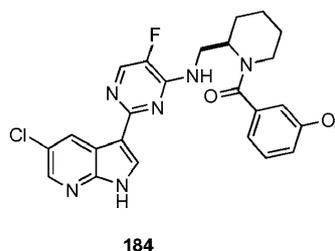
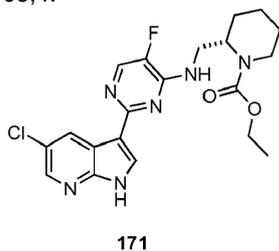
15

TR LCMS = 2,9 (M+1) 419,5.

(R)-1-(2-((2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanona (179).

20

TR LCMS = 2,5 (M+1) 403,4.



2-((2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-etilo (171).

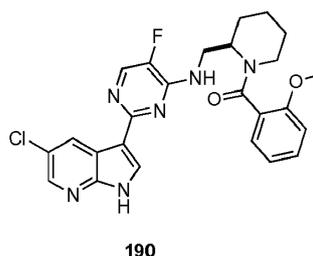
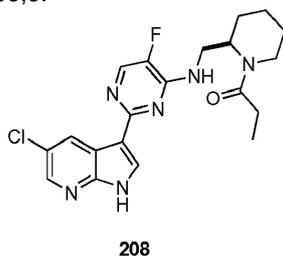
25

TR LCMS = 3,0 (M+1) 433,3.

(R)-2-((2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3-metoxifenil)metanona (184).

30

TR LCMS = 2,7 (M+1) 495,5.



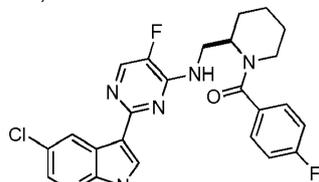
(R)-1-(2-((2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona (208).

TR LCMS = 1,9 (M+1) 417,2.

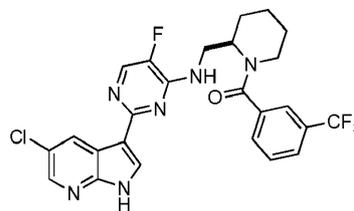
(*R*)-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-metoxifenil)metanona (190).

5

TR LCMS = 2,9 (M+1) 495,4.



209



210

(*R*)-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(4-fluorofenil)metanona (209).

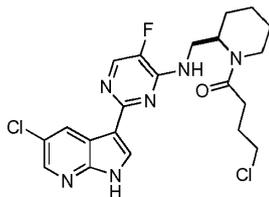
10

TR LCMS = 2,0 (M+1) 483,1.

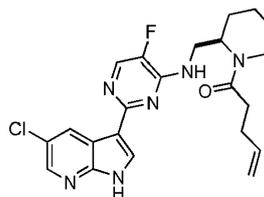
(*R*)-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3-(trifluorometil)fenil)metanona (210).

15

TR LCMS = 2,2 (M+1) 533,1.



278



279

(*R*)-4-cloro-1-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona (278).

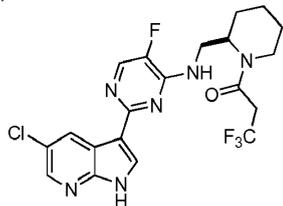
20

TR LCMS = 2,4 (M+1) 465,1.

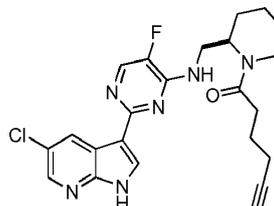
(*R*)-1-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)pent-4-en-1-ona (279).

25

TR LCMS = 2,1 (M+1) 443,2.



280



281

(*R*)-1-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona (280).

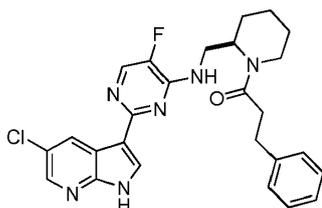
30

TR LCMS = 2,1 (M+1) 471,2.

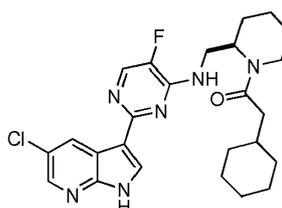
(*R*)-1-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)hex-5-in-1-ona (281).

35

LCMS (M+1) 454,2.



293



294

(R)-1-(2-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona (293).

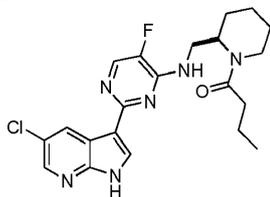
5

TR LCMS = 3,1 (M+1) 493,2.

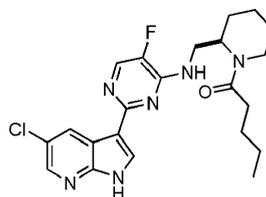
(R)-1-(2-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-ciclohexiletanona (294).

10

TR LCMS = 3,3 (M+1) 485,2.



295



326

(R)-1-(2-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona (295).

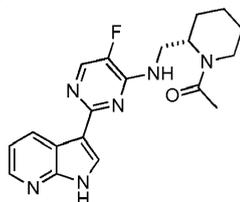
15

TR LCMS = 2,9 (M+1) 431,2.

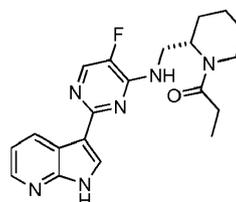
(R)-1-(2-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)pentan-1-ona (326).

20

TR LCMS = 3,0 (M+1) 445,2.



256



257

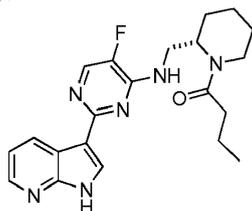
(S)-1-(2-((5-fluoro-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanona (256).

25

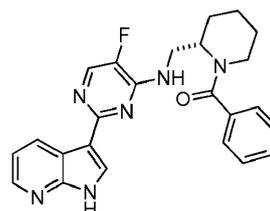
TR LCMS = 2,2 (M+1) 369,3.

(S)-1-(2-((5-fluoro-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona (257).

TR LCMS = 2,3(M+1) 383,3.



258



259

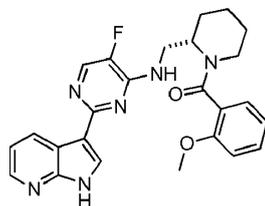
30

(S)-1-(2-((5-fluoro-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona (258).

TR LCMS = 2,5(M+1) 397,3.

(S)-2-((5-fluoro-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(fenil)metanona (259).

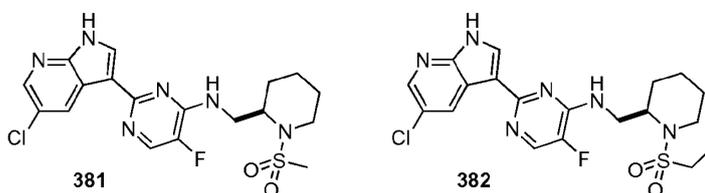
5 TR LCMS = 2,4 (M+1) 431,3.



260

(S)-2-((5-fluoro-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-metoxifenil)metanona (260).

10 TR LCMS = 2,4 (M+1) 461,3.



381

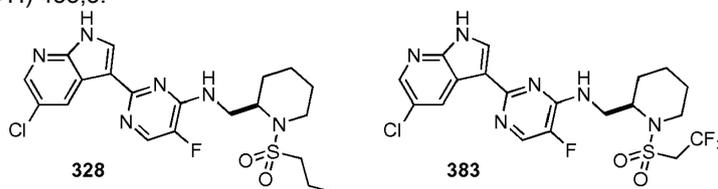
382

(R)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-((1-(metilsulfonil)-piperidin-2-il)metil)pirimidin-4-amina (381).

15 TR LCMS = 2,7 min, (M+H) 439,3

(R)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-((1-(etilsulfonil)-piperidin-2-il)metil)pirimidin-4-amina (382).

TR LCMS = 2,9 min, (M+H) 453,3.



328

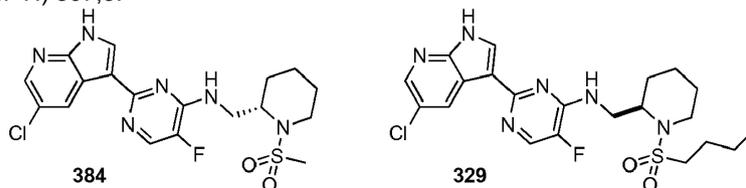
383

(R)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-((1-(propilsulfonil)-piperidin-2-il)metil)pirimidin-4-amina (328).

25 TR LCMS = 2,2 min, (M+H) 467,1.

(R)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-((1-(2,2,2-trifluoro-etilsulfonil)-piperidin-2-il)metil)pirimidin-4-amina (383).

TR LCMS = 3,0 min, (M+H) 507,3.



384

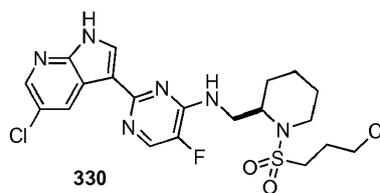
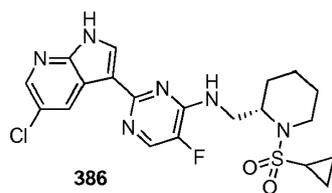
329

(S)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-((1-(metilsulfonil)-piperidin-2-il)metil)pirimidin-4-amina (384).

35 TR LCMS = 2,7 min, (M+H) 439,3.

(R)-N-((1-(butilsulfonil)-piperidin-2-il)metil)-2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (329).

TR LCMS = 2,3 min, (M+H) 481,2.



(S)-2-((5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-((1-(ciclopropilsulfonil)-piperidin-2-il)metil)pirimidin-4-amina (386).

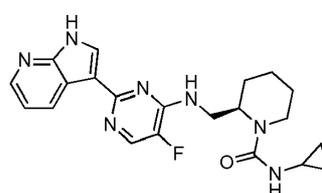
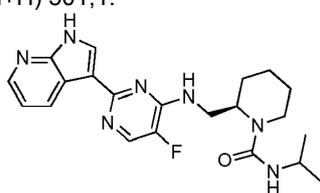
5

TR LCMS = 2,9 min, (M+H) 465,3.

(R)-2-((5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-N-((1-(3-cloropropilsulfonil)piperidin-2-il)metil)-5-fluoropirimidin-4-amina (330).

10

TR LCMS = 2,2 min, (M+H) 501,1.



(R)-2-((5-fluoro-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida (371).

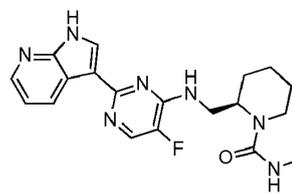
15

TR LCMS = 1,8 min, (M+H) 412,2.

(R)-N-ciclopropil-2-((5-fluoro-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-metil)piperidina-1-carboxamida (372).

20

TR LCMS = 1,9 min, (M+H) 424,2.



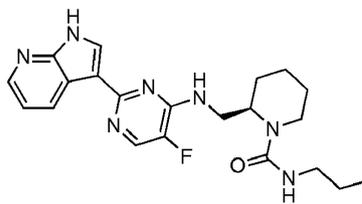
(R)-N-etil-2-((5-fluoro-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-metil)piperidina-1-carboxamida (373).

25

TR LCMS = 1,7 min, (M+H) 398,2.

(R)-2-((5-fluoro-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)-N-metilpiperidina-1-carboxamida (374).

TR LCMS = 1,6 min, (M+H) 384,2.

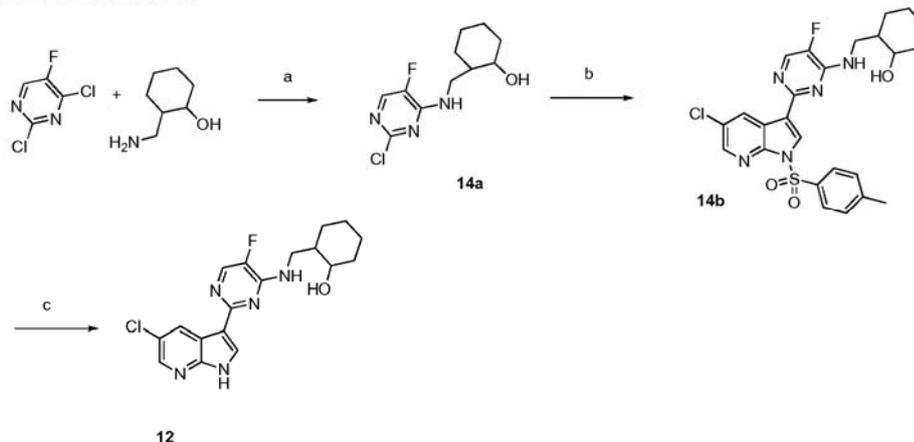


30

(R)-2-((5-fluoro-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)-N-propilpiperidina-1-carboxamida (375).

TR LCMS = 1,8 min, (M+H) 412,2.

Esquema de referencia 14



(a) ^tPr₂NEt, isopropanol, 80 °C (b) 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, Pd(Ph₃P)₄, Na₂CO₃, DME, 130 °C (c) HCl/dioxano, CH₂Cl₂ (d) isocianato de propilo, piridina, CH₂Cl₂

5

Formación de 1-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)ciclohexanol (14a).

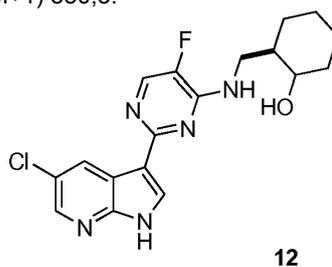
A una solución de clorhidrato de 2-(aminometil)ciclohexanol (0,09 g, 0,54 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (0,10 g, 0,60 mmol) en isopropanol (2 ml) se le añadió ^tPr₂NEt (0,21 ml, 1,20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 25 %-75 %/hexanos) para proporcionar el producto deseado, 14a.

LCMS (M+1) 260,1, (M-1) 258,3.

15 Formación de 2-((2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)ciclohexanol (14b)

A una solución desgasificada de 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,15 g, 0,35 mmol), 1-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)ciclohexanol, 14a, (0,09 g, 0,35 mmol) y una solución acuosa de KOAc (1,04 ml de una solución 1 M, 1,04 mmol) en dimetilacetamida se le añadió paladio trifenilfosfina (0,04 g, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C con microondas durante 15 min y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró al vacío, y el residuo en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 %-H₂O/acetonitrilo) para proporcionar el producto deseado, 14b: TR LCMS = 2,6 (M+1) 530,3.

20



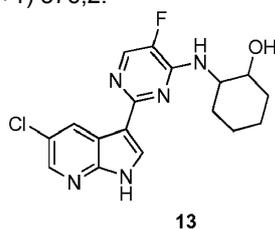
12

25 Formación de (2*R*)-2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)ciclohexanol (12)

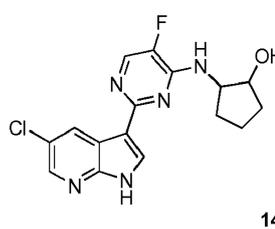
A una solución de 2-((2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)ciclohexanol, 14b, (0,10 g, 0,19 mmol) en THF (3 ml) se le añadió hidróxido de litio acuoso (1 ml de una solución 1 N). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1 %-H₂O/acetonitrilo) para proporcionar el producto deseado, 12.

30

LCMS FIA TR = 1,9 (M+1) 376,2.



13



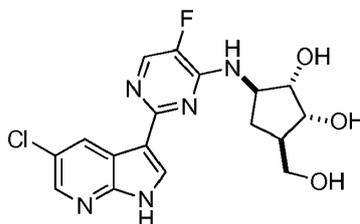
14

2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanol (13)

LCMS FIA TR = 1,8 (M+1) 362,2.

5 2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclopentanol (14)

LCMS FIA TR = 1,0 (M+1) 348,3.



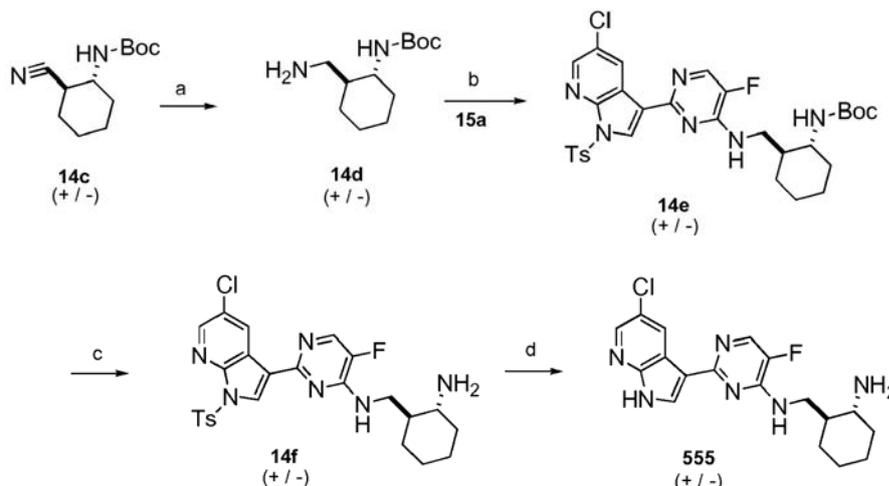
657

10 (1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (657)

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,4 (s, 1H), 8,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,80 - 4,50 (m, 3H), 4,47 (dd, J = 7,5, 14,8 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 5,3, 6,3 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 5,1, 5,0 Hz, 1H), 3,50 - 3,37 (m, 2H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 2,04 (dd, J = 8,3, 13,5 Hz, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,27 (td, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H) y 1,21 (s, 1H) ppm.

TR LCMS = 3,0 (M+1) 399,4.

Esquema de referencia 14B



20 (a) Ni-Raney, H₂ (50 PSI (344,74 kPa)), EtOH (b) 15a, THF, 70 °C (c) TFA, CH₂Cl₂ (d) LiOH 1 N, THF, 120 °C

Formación de *trans*-2-(aminometil)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (14d)

25 Una solución de *trans*-2-cianociclohexilcarbamato de *terc*-butilo y Ni-Raney en EtOH absoluta se agitó en una atmósfera de H₂ (50 PSI (344,74 kPa)) durante 24 horas. La filtración y la evaporación del disolvente seguido de cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH al 0-20 %-CH₂Cl₂, elución en gradiente) proporcionaron el compuesto diana, 14d, en forma de una mezcla racémica de isómeros *trans* (286 mg, rendimiento del 66 %): FIA (M+H) 229,33.

30 Formación de *trans*-2-((2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il-amino)metil)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (14e)

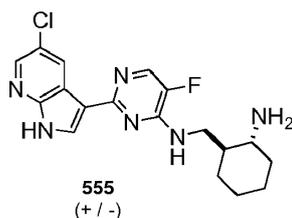
35 Una mezcla de 5-cloro-3-(5-fluoro-4-(metilsulfenil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 15a, (0,42 g, 0,90 mmol) y *trans*-2-(aminometil)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (0,24 g, 1,06 mmol) se calentaron en THF (10 ml) a 70 °C. Después de 1,3 horas, la mezcla se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, AE al 0-60 %/Hex, elución en gradiente) proporcionó el intermedio deseado, *trans*-2-((2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo, 14e, en forma de una mezcla racémica de isómeros *trans*, que se recogió en la siguiente reacción sin purificación adicional (0,52 g, rendimiento

92 %).

Formación de *N*-((*trans*-2-aminociclohexil)metil)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (14f)

Una solución del *trans*-2-((2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo, 14e, (0,52 g) en CH₂Cl₂ (5 ml) se trató con TFA (2,5 ml) durante 30 min. La solución se concentró al vacío, el material en bruto resultante se recogió en CH₃CN y se concentró al vacío varias veces para retirar el exceso de TFA y para proporcionar la amina deseada, 14f, en forma de una mezcla racémica de isómeros *trans*, en forma de la sal TFA, que fue suficientemente pura para su uso en la siguiente reacción.

TR LCMS = 1,93 min, (M+H) 529,0

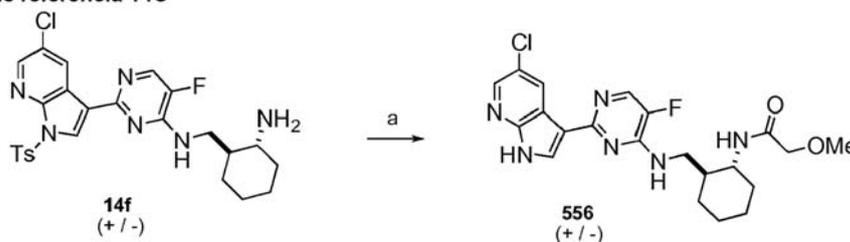


Formación de *N*-((*trans*-2-aminociclohexil)metil)-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (555)

Una solución de *N*-((*trans*-2-aminociclohexil)metil)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina, 14f, (0,050 g, 0,077 mmol) en THF se trató con LiOH (0,5 ml, 1,0 M) a 60 °C. Después de 5 min, a 120 °C, la solución se diluyó con EtOAc, y se lavó con salmuera, se filtró y se concentró al vacío. El análisis por HPLC preparativa proporcionó el compuesto deseado, 555, en forma de una mezcla racémica de isómeros *trans* (12 mg, rendimiento del 33 %).

RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 5,8, 14,4 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 4,3, 14,3 Hz, 1H), 3,08 - 3,00 (m, 1H), 2,05 - 1,87 (m, 3H), 1,80 (m, 3H) y 1,48 - 1,39 (m, 4H) ppm; TR LCMS = 1,9 min, (M+H) 375,0.

Esquema de referencia 14C



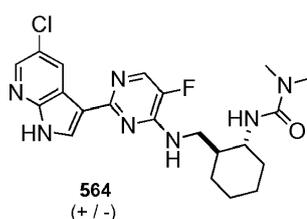
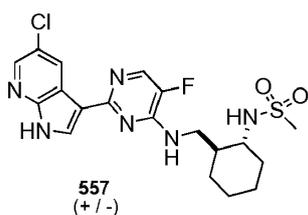
(a) i: RCOCl, DIEA, CH₂Cl₂ ii: LiOH 1 N, THF, 120 °C.

Formación de *N*-((*trans*-2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)ciclohexil)-2-metoxietanamida (556)

En una mezcla enfriada de *N*-((*trans*-2-aminociclohexil)metil)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (0,060 g, 0,093 mmol) e ¹Pr₂NEt (0,057 ml, 0,330 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0 °C, se le añadió 2-cloruro de metoxiacetilo (0,010 g, 0,098 mmol). Después de 5 min, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla se concentró al vacío, se recogió en THF (1 ml) y se trató con LiOH (0,326 ml, solución 1,0 M) a 120 °C durante 10 min. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El análisis por HPLC preparativa proporcionó el producto deseado, 556, en forma de una mezcla racémica de sales TFA (8,6 mg, rendimiento del 17 %).

RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,74 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,85 - 3,81 (m, 2H), 3,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,97 - 1,77 (m, 5H) y 1,43 - 1,35 (m, 4H) ppm; TR LCMS = 2,8 min, (M+H) 446,8.

Los siguientes análogos pueden prepararse de la misma manera que 556.



Formación de *N*-(*trans*-2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)ciclohexil)metanosulfonamida (557)

La sulfonamida 557 se preparó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 36 (Esquema 12B) usando *N*-((*trans*-2-aminociclohexil)metil)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina, 14f, y cloruro de metano sulfonilo, proporcionando el compuesto deseado, 557, en forma de una mezcla racémica de isómeros *trans*.

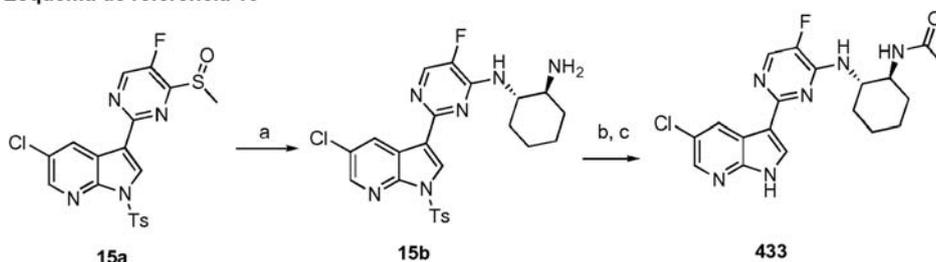
RMN ¹H (300,0 MHz, MeOD) δ 8,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 4,5, 13,7 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 7,1, 13,8 Hz, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,18 - 1,90 (m, 2H), 1,79 - 1,74 (m, 2H) y 1,50 - 1,25 (m, 4H) ppm; TR LCMS = 2,8 min, (M+H) 452,6.

Formación de 3-(*trans*-2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)ciclohexil)-1,1-dimetilurea (564)

La urea 564 se preparó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 20 (Esquema 12A) usando *N*-((*trans*-2-aminociclohexil)metil)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina, 14f, y cloruro de dimetilcarbamoilo, proporcionando el producto deseado, 564, en forma de una mezcla racémica de isómeros *trans*.

RMN ¹H (300,0 MHz, MeOD) δ 8,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 4,5, 13,7 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 7,1, 13,8 Hz, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,18 - 1,90 (m, 2H), 1,79 - 1,74 (m, 2H) y 1,50 - 1,25 (m, 4H) ppm; TR LCMS = 1,9 min, (M+H) 445,7.

Esquema de referencia 15



(a) (1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diamina, THF, 140 °C (b) AcCl, ¹Pr₂NEt, CH₂Cl₂ (c) LiOH 1 M, DCE, 150 °C, microondas 20 min.

Formación de (1*S*, 2*S*)-*N*1-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)ciclohexano-1,2-diamina (15b)

Se disolvieron 5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-*b*]piridina, 15a, (0,25 g, 0,53 mmol) y (1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diamina (0,12 g, 1,08 mmol) en THF (3,0 ml), y se calentó a 140 °C durante 20 minutos en un vial cerrado herméticamente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0 %-15 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el producto, 15b, en forma de un sólido espumoso de color blanco (220 mg, rendimiento del 79 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,13 - 8,09 (m, 3H), 7,31 - 7,28 (m, 2H), 5,14 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 1H), 2,69 (td, *J* = 10,2, 4,7 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,12 - 2,06 (m, 1H), 1,88 - 1,84 (m, 2H) y 1,60 - 1,21 (m, 4H) ppm; TR LCMS = 2,33 (M+1) 515,2.

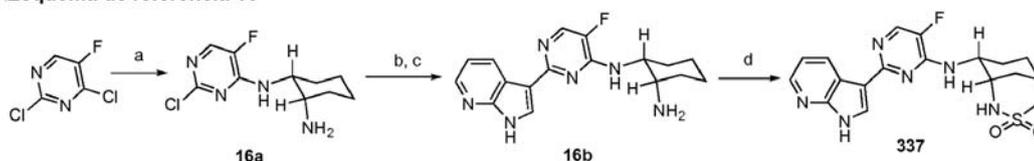
Formación de *N*-[(1*S*, 2*S*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]acetamida (433).

Se disolvió (1*S*,2*S*)-*N*-[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[5,4-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]ciclohexano-1,2-diamina, 15b, (0,100 g, 0,194 mmol) en diclorometano (2 ml) y se trató con ¹Pr₂NEt (0,075 g, 0,101 ml, 0,583 mmol). Se añadió cloruro de acetilo (0,021 ml, 0,291 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los volátiles se evaporaron a presión reducida, y el residuo se disolvió en dicloroetano (2 ml) y se trató con LiOH (0,097 ml de una solución 1 M, 0,971 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a

150 °C durante 10 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y agua (5 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0 %-15 %/CH₂Cl₂) para proporcionar *N*-[(1*S*, 2*S*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il]amino]ciclohexil]acetamida, 433, (34 mg, rendimiento del 44 %).

RMN ¹H (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 13,03 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 2,20 - 2,15 (m, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 2H), 1,74 (s, 3H) y 1,52 - 1,36 (m, 4H) ppm; TR LCMS = 2,41 (M+1) 403,4.

Esquema de referencia 16



(a) ciclohexano-*cis*-1,2-diamina, isopropanol, ⁱPr₂NEt (b) 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, DME: DCE, 150 °C, microondas; (c) LiOH 1 M 150 °C, microondas; (d) MeSO₂Cl, ⁱPr₂NEt, DMF:DCM.

Formación de *N*1-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)ciclohexano-*cis*-1,2-diamina (16a)

Se disolvió 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (0,50 g, 2,99 mmol) en isopropanol (7 ml) y se trató con ⁱPr₂NEt (1,50 ml, 8,98 mmol). Se añadió ciclohexano-*cis*-1,2-diamina (0,46 g, 4,03 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y la mezcla de reacción se diluyó en EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5 %-30 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 16a (370 mg, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,13 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H) y 1,84 - 1,44 (m, 8H) ppm; TR LCMS = 0,8 (M+1) 245,1.

Formación de *N*1-(5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)ciclohexano-1,2-diamina (16b)

Se disolvió 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,26 g, 0,65 mmol) en DME (8 ml) y se trató con *N*1-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)ciclohexano-*cis*-1,2-diamina, 16a, (0,16 g, 0,65 mmol). Se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,10 mg, 0,08 mmol) y Na₂CO₃ acuoso 2 M (3,25 ml) y la suspensión se calentó en el microondas a 150 °C durante 20 minutos. Se añadió LiOH acuoso 1 M (5 ml), y la reacción se calentó en el microondas a 150 °C durante 15 minutos más. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ al 0 %-100 %/EtOAc) para proporcionar el producto 16b (140 mg, rendimiento del 66 %) en forma de una espuma de color pardo.

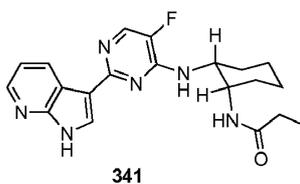
RMN ¹H (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,14 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 3H), 7,81 (s, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,74 (s, 1H) y 1,92 - 1,49 (m, 8H) ppm; TR LCMS = 1,8 (M+1) 327,2.

Formación de *N*-[*cis*-2-[[5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]metanosulfonamida (337)

Se disolvió *N*1-(5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)ciclohexano-1,2-diamina, 16b, (0,009 g, 0,027 mmol) en una mezcla 8:2 de CH₂Cl₂/DMF (1 m) y se trató con ⁱPr₂NEt (0,019 ml, 0,110 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,006 ml, 0,083 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC con acetonitrilo al 10 %-90 %/agua con TFA al 0,03 % para proporcionar el compuesto 337.

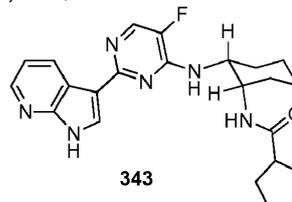
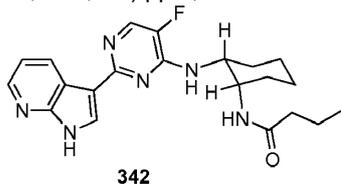
RMN ¹H (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,47 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,45 - 8,34 (m, 3H), 7,29 (dd, *J* = 4,8, 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,25 (m, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,95 - 1,62 (m, 6H) y 1,49 - 1,24 (m, 2H) ppm.; TR LCMS = 2,3 (M+1) 405,3.

Los siguientes compuestos pueden prepararse de una manera similar a la descrita en el Esquema 15 o el Esquema 16:



N-[*cis*-2-[[5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]-ciclohexil]propanamida (341)

- 5 RMN ¹H (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,47 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,49 - 8,23 (m, 3H), 7,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 4,7, 8,0 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 19,5 Hz, 2H), 2,10 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,79 - 1,64 (m, 6H), 1,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H) y 0,91 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) ppm; TR LCMS = 2,3 (M+1) 383,4.

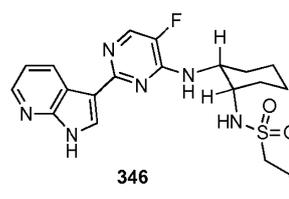
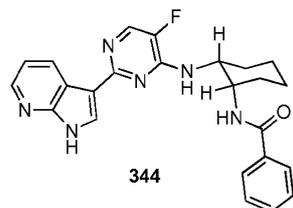


- 10 *N*-[*cis*-2-[[5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]butanamida (342)

TR LCMS = 2,5 (M+1) 397,4.

N-[*cis*-2-[[5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]ciclopentanocarboxamida (343)

- 15 TR LCMS = 2,7 (M+1) 423,4.

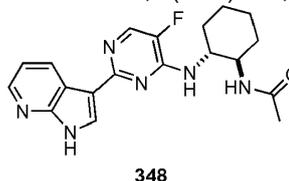
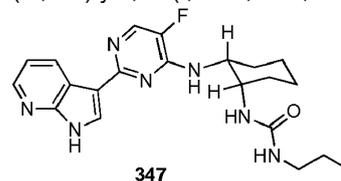


N-[*cis*-2-[[5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida (344)

- 20 TR LCMS = 2,7 (M+1) 431,4.

N-[*cis*-2-[[5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]propano-1-sulfonamida (346)

- 25 RMN ¹H (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,41 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,38 - 8,33 (m, 3H), 7,28 (dd, *J* = 4,7, 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 2,83 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 6H), 1,59 (c, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,47 - 1,24 (m, 2H) y 0,82 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H) ppm; TR LCMS = 2,6 (M+1) 433,3.

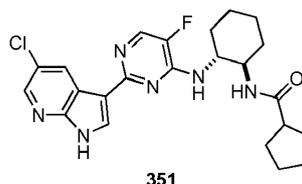
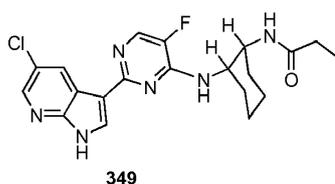


- 30 1-[*cis*-2-[[5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-3-propil-urea (347)

RMN ¹H (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,47 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,45 - 8,34 (m, 3H), 7,29 (dd, *J* = 4,8, 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,25 (m, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,95 - 1,62 (m, 6H) y 1,49 - 1,24 (m, 2H) ppm; TR LCMS = 2,4 (M+1) 412,4.

- 35 *N*-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]acetamida (348)

RMN ¹H (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,53 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 - 8,36 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 4,7, 7,9 Hz, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 1H), 3,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,13 (d, *J* = 24,3 Hz, 1H), 1,95 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,73 (s, 3H) y 1,43 - 1,14 (m, 4H) ppm; TR LCMS = 2,2 (M+1) 369,4.

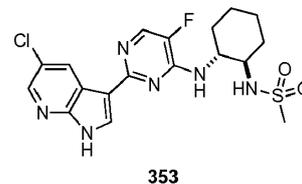
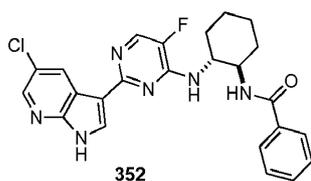


N-[*trans*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]propanamida (349)

5 TR LCMS = 2,7 (M+1) 417,3.

N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]ciclopentanocarboxamida (351)

10 TR LCMS = 3,1 (M+1) 457,3.

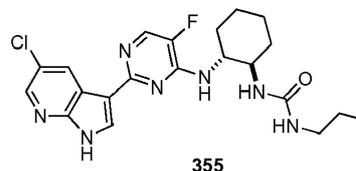
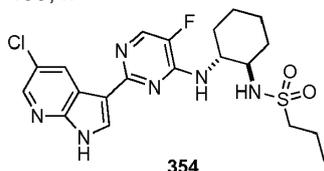


N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida (352)

15 TR LCMS = 3,0 (M+1) 465,3.

N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]metanosulfonamida (353)

TR LCMS = 2,7 (M+1) 439,4.

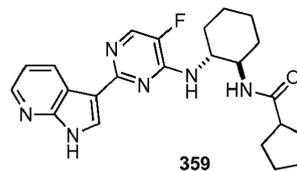
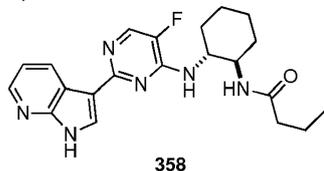


N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]propano-1-sulfonamida (354)

25 TR LCMS = 3,0 (M+1) 467,3.

1-[(1*R*, 2*R*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-3-propil-urea (355)

TR LCMS = 2,8 (M+1) 446,3.

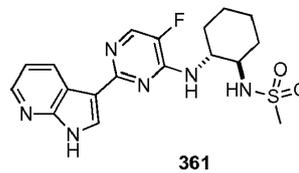
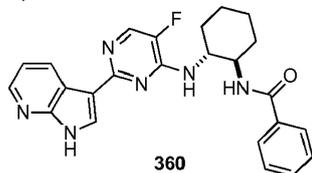


N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]butanamida (358)

TR LCMS = 2,5 (M+1) 397,4.

N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]ciclopentanocarboxamida (359)

TR LCMS = 2,7 (M+1) 423,4.

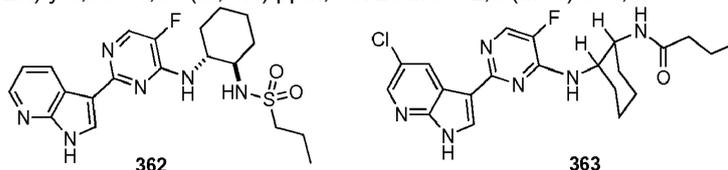


N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida (360)

TR LCMS = 2,63 (M+1) 431,4.

5 *N*-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]metanosulfonamida (361)

RMN ¹H (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,43 - 8,36 (m, 3H), 7,32 (dd, *J* = 4,7, 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,35 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 3H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,79 - 1,73 (m, 2H) y 1,64 - 1,15 (m, 4H) ppm; TR LCMS = 2,4 (M+1) 405,3.



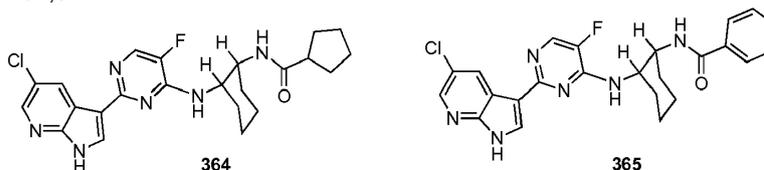
10

N-[(1*R*,2*R*)-2-[[5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]propano-1-sulfonamida (362)

15 RMN ¹H (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 12,43 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,38 - 8,33 (m, 3H), 7,29 (dd, *J* = 4,7, 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 3,07 - 2,89 (m, 2H), 2,07 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,61 - 1,33 (m, 6H) y 0,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H) ppm; TR LCMS = 2,6 (M+1) 433,3.

N-[*trans*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]butanamida (363)

20 TR LCMS = 2,9 (M+1) 431,3.



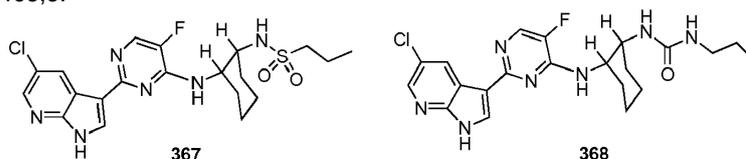
25

N-[*trans*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]ciclopentanocarboxamida (364)

TR LCMS = 3,1 (M+1) 457,3.

N-[*trans*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida (365)

30 TR LCMS = 3,0 (M+1) 465,3.

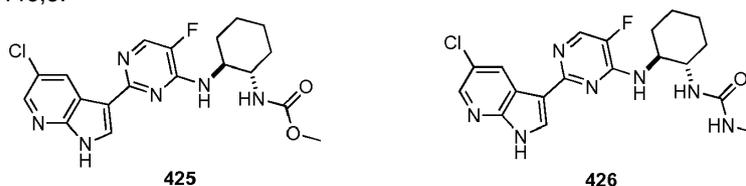


N-[*trans*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]propano-1-sulfonamida (367)

35 TR LCMS = 3,0 (M+1) 467,3.

1-[*trans*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-3-propil-urea (368)

TR LCMS = 2,8 (M+1) 446,3.



40

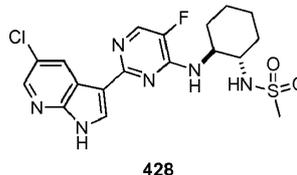
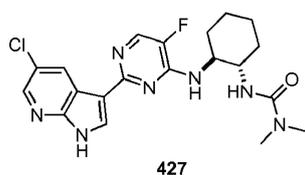
N-[(1*S*, 2*S*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]carbamato de metilo (425)

45 RMN ¹H (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 13,02 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,44 - 8,40 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H),

4,19 (s, 1H), 3,66 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,13 (s, 1H), 2,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,78 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H) y 1,47 - 1,34 (m, 4H) ppm; TR LCMS = 2,1 (M+1) 419,2.

1-[(1S, 2S)-2-[[2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-3-metil-urea (426)

5 RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,56 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 2,4, 6,8$ Hz, 2H), 8,28 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,80 - 5,63 (m, 1H), 3,91 - 3,87 (m, 1H), 3,66 - 3,45 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,30 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 2,04 (d, $J = 46,9$ Hz, 1H), 1,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H) y 1,56 - 1,23 (m, 4H) ppm; TR LCMS = 2,5 (M+1) 419,5.

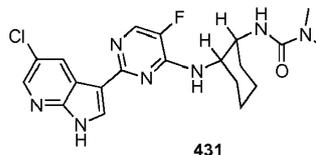
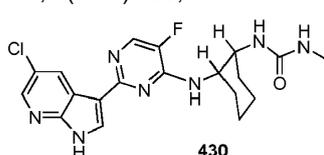


3-[(1S, 2S)-2-[[2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-1,1-dimetil-urea (427)

15 RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,59 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 1H), 2,68 (s, 6H), 2,31 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,95 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,79 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H) y 1,60 - 1,32 (m, 4H) ppm; TR LCMS = 2,7 (M+1) 432,4.

20 N-[(1S, 2S)-2-[[2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]metanosulfonamida (428)

20 RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,38 - 8,29 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,52 (s a, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,09 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,78 (s a, 2H) y 1,49 - 1,39 (m, 4H) ppm; TR LCMS = 2,7 (M+1) 439,4.

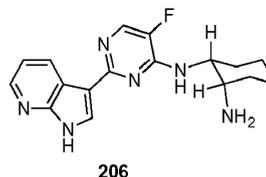
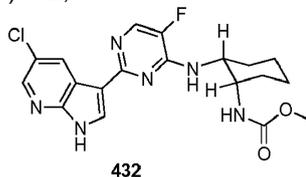


1-[cis-2-[[2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il] amino] ciclohexil]-3-metil-urea (430)

30 RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,61 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 4H), 6,12 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,91 - 5,83 (m, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,93 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H) y 1,74 - 1,53 (m, 7H) ppm; TR LCMS = 2,6 (M+1) 418,5.

3-[(1S, 2S)-2-[[2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-1,1-dimetil-urea (431)

35 RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,33 - 8,29 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 5,72 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 2,76 (s, 6H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,74 - 1,63 (m, 4H) y 1,55 - 1,45 (m, 2H) ppm; TR LCMS = 2,8 (M+1) 432,4.

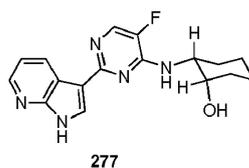
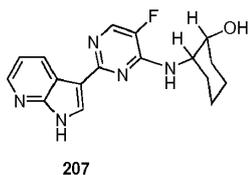


40 N-[cis-2-[[2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino] ciclohexil] carbamato de metilo (432)

40 RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,87 (d, $J = 10,9$ Hz, 2H), 1,71 - 1,65 (m, 4H) y 1,43 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H) ppm; TR LCMS = 2,9 (M+1) 419,4.

45 N-[5-fluoro-2-(1H-pirrolo[5,4-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]ciclohexano-cis-1,2-diamina (206)

TR LCMS = 1,9 (M+1) 327,2.

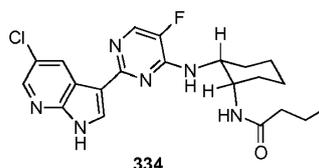
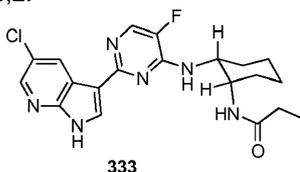


trans-2-[[5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]ciclohexanol (207)

5 TR LCMS = 2,2 (M+1) 328,2.

cis-2-[[5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]ciclohexanol (277)

TR LCMS = 1,6 (M+1) 328,2.



10

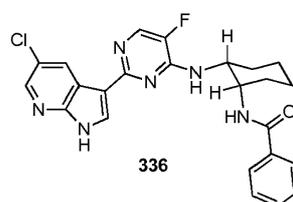
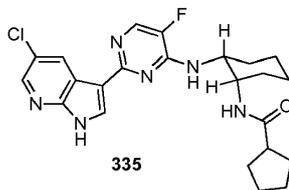
N-[*cis*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]propanamida (333)

TR LCMS = 2,7 (M+1) 417,4.

15

N-[*cis*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]butanamida (334)

TR LCMS = 2,9 (M+1) 431,4.



20

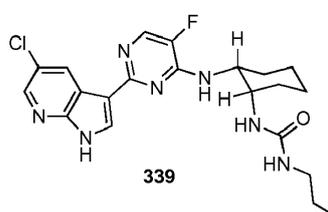
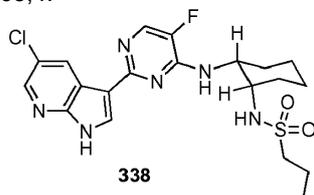
N-[*cis*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]ciclopentanocarboxamida (335)

TR LCMS = 3,1 (M+1) 457,3.

25

N-[*cis*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida (336)

TR LCMS = 3,0 (M+1) 465,4.



30

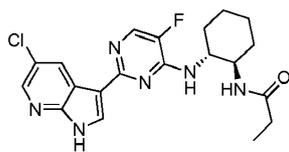
N-[*cis*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]propano-1-sulfonamida (338)

TR LCMS = 2,9 (M+1) 467,3.

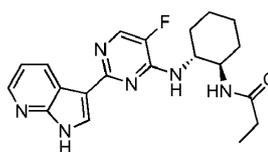
35

1-[*cis*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-3-propil-urea (339)

TR LCMS = 2,9 (M+1) 446,3.



350



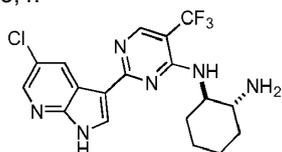
356

1-[*trans*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-3-propil-urea (350)

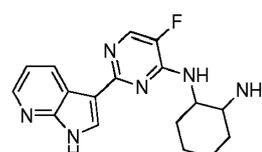
5 TR LCMS = 2,6 (M+1) 403,3.

N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]propanamida (356)

TR LCMS = 2,3 (M+1) 383,4.



31



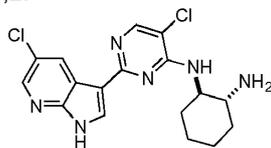
4

(1*R*, 2*R*)-*N*1-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)ciclohexano-1,2-diamina (31)

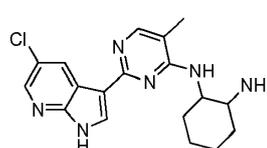
TR LCMS = 2,2 (M+1) 411,2.

*N*1-(5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)ciclohexano-1,2-diamina (4)

TR LCMS = 2,2 (M+1) 327,2.



115



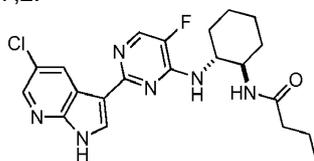
116

(1*R*, 2*R*)-*N*1-(5-cloro-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)ciclohexano-1,2-diamina (115)

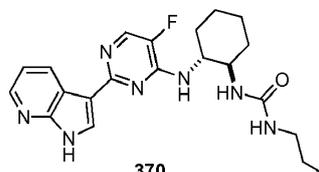
TR LCMS = 1,3 (M+1) 377,2.

*N*1-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-metilpirimidin-4-il)ciclohexano-1,2-diamina (116)

TR LCMS = 3,3 (M+1) 357,2.



369



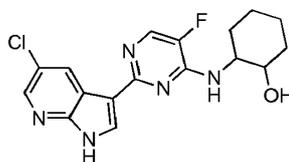
370

N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]butanamida (369)

TR LCMS = 2,9 (M+1) 431,3.

1-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-fluoro-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-3-propil-urea (370)

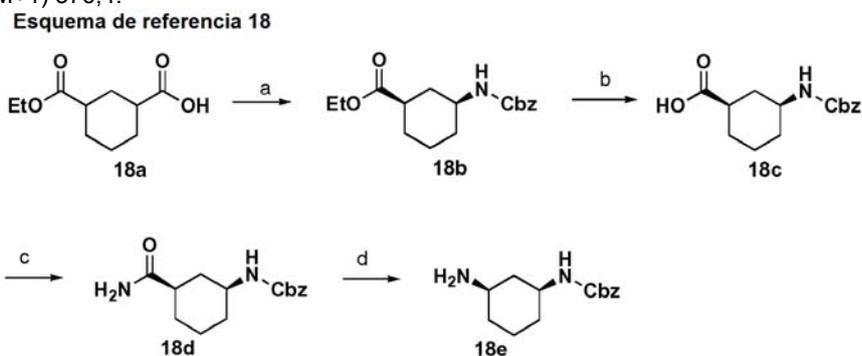
TR LCMS = 2,4 (M+1) 412,4.



412

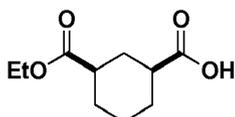
2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-(2-metoxiciclohexil)-pirimidin-4-amina (412)

TR LCMS = 3,5 (M+1) 376,4.



5 i. DPPA, Et₃N, tolueno, 110 °C; ii BnOH, 85 °C (b) LiOH, THF: H₂O (c) Boc₂O, piridina, NH₄HCO₃, dioxano (d) BTIB, CH₃CN:H₂O.

10 Formación de ácido (1*S*, 3*R*)-3-(etoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (18a)



15 Puede prepararse ácido (1*S*, 3*R*)-3-(etoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico siguiendo los procedimientos bibliográficos descritos en: Barnett, C. J., Gu, R. L., Kobierski, M. E., documento WO-2002024705, Stereoselective process for preparing cyclohexyl amine derivatives.

Formación de (1*R*, 3*S*)-3-benciloxycarbonilaminociclohexanocarboxilato de etilo (18b)

20 Se disolvió ácido (1*S*, 3*R*)-3-(etoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico, 18a, (10,0 g, 49,9 mmol) en tolueno (100 ml) y se trató con trietilamina (7,6 ml, 54,9 mmol) y DPPA (12,2 ml, 54,9 mmol). La solución resultante se calentó a 110 °C y se agitó durante 1 hora. Después de enfriar a 70 °C, se añadió alcohol bencilico (7,7 ml, 74,9 mmol), y la mezcla se calentó a 85 °C durante una noche. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en EtOAc (150 ml) y agua (150 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0 %-50 %/hexanos) para proporcionar 18b (15,3 g, que contenía ~25 % de alcohol bencilico), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Formación de ácido (1*R*, 3*S*)-3-benciloxycarbonilaminociclohexanocarboxílico (18c)

35 Se disolvió (1*R*, 3*S*)-3-benciloxycarbonilaminociclohexanocarboxilato de etilo, 18b, (36 g, 117,9 mmol) en THF (144,0 ml) y se trató con una solución de LiOH (5,647 g, 235,8 mmol) en agua (216,0 ml). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se lavó con metil *tert*-butil éter (150 ml) y se llevó a pH 3 mediante la adición de HCl 3 N. La solución ácida se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío.

40 El producto en bruto se trituró con metil *tert*-butil éter (30 ml) y se filtró para proporcionar un primer extracto de cristales. El filtrado se trató con heptano (20 ml), se concentró para dar 30 ml y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 3 horas para proporcionar un segundo extracto de cristales que se recogieron por filtración durante un total de 14,4 g (rendimiento del 44 %) 18c.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38 - 7,33 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,68 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 2,44 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,03 - 1,86 (m, 3H) y 1,48 - 0,88 (m, 4H) ppm.

45 Formación de *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-carbamoilciclohexil]carbamato de bencilo (18d)

50 A una solución de ácido (1*R*, 3*S*)-3-Benciloxycarbonilaminociclohexanocarboxílico, 18c, (10,0 g, 36,1 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) se le añadió piridina (2,9 ml, 36,1 mmol) seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (10,7 ml, 46,9 mmol) y bicarbonato de amonio (10,1 g, 126,2 mmol). Después de 3 horas, se añadió otra porción de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,5 g, 6,8 mmol) y bicarbonato de amonio (1,5 g, 6,8 mmol) y la agitación continuó

durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 2 N (400 ml) y se agitó durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró a presión reducida, se lavó con HCl 2 N (50 ml), agua (8 x 50 ml) y hexanos (3 x 50 ml) y se secó al vacío para proporcionar N-[(1S, 3R)-3-carbamoilciclohexil]carbamato de bencilo, 18d, (9,1 g, 91 %) en forma de un sólido de color blanco.

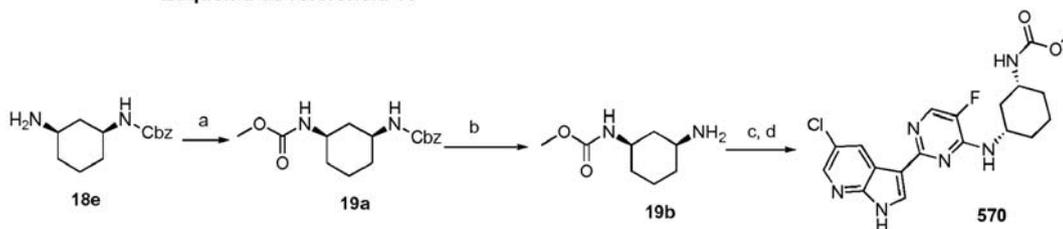
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,24 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 3,58 - 3,44 (m, 1H), 2,38 - 2,21 (m, 1H), 2,17 (d, J = 12,7, 1H), 2,05 - 1,78 (m, 8H), 1,54 - 0,97 (m, 5H).

Formación de N-[(1S, 3R)-3-aminociclohexil] carbamato de bencilo (18e)

Se suspendió N-[(1S, 3R)-3-carbamoilciclohexil]carbamato de bencilo, 18d, (9,1 g, 32,9 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (100 ml) y agua (100 ml) y se trató con bis(trifluoroacetoxi)iodobenceno (15,5 g, 36,1 mmol). La suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche y después se inactivó con HCl 1 N (100 ml). Después de la evaporación del acetonitrilo, la solución acuosa ácida se lavó con EtOAc (2 x 150 ml). El pH se ajustó a básico mediante la adición de KOH sólido y la emulsión resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el producto 18e (6,2 g, rendimiento del 75 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31 - 7,45 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,90 (s a, 1H), 3,58 (s a, 1H), 2,72 - 2,97 (m, 1H), 2,14 (d, J = 11,90 Hz, 1H), 1,87 - 2,02 (m, 1H), 1,73 - 1,87 (m, 2H), 1,21 - 1,46 (m, 1H), 0,89 - 1,18 (m, 3H).

Esquema de referencia 19



(a) MeOCOCI, Et₃N, THF (b) H₂, Pd/C, EtOH (c) 5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridina, THF, 130 °C, microondas (d) LiOH, 130 °C, microondas.

Formación de N-[(1R, 3S)-3-benciloxicarbonil-aminociclohexil]carbamato de metilo (19a)

Se disolvió N-[(1S, 3R)-3-aminociclohexil]carbamato de bencilo, 18e, (0,99 g, 3,99 mmol) en THF (20 ml) y se trató con cloroformiato de metilo (0,62 ml, 7,97 mmol), seguido de trietilamina (1,67 ml, 11,96 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó en una mezcla 1:3 de CH₂Cl₂:EtOAc (130 ml) y se lavó con HCl 1 N (50 ml) y Na₂CO₃ 2 N (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado, 19a, en forma de un sólido de color blanco (1,09 g, rendimiento del 89 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,21 - 7,37 (m, 5H), 5,02 (s, 2H), 4,26 - 4,62 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,34 - 3,54 (m, 2H), 2,24 (d, J = 11,71 Hz, 1H), 1,82 - 2,03 (m, 2H), 1,72 (dt, J = 3,14, 13,93 Hz, 1H), 1,23 - 1,44 (m, 1H), 0,79 - 1,02 (m, 3H).

Formación de N-[(1R, 3S)-3-aminociclohexil]carbamato de metilo (19b)

Se disolvió N-[(1R, 3S)-3-benciloxicarbonilaminociclohexil]carbamato de metilo, 19a, (1,09 g, 3,56 mmol) en etanol (100 ml) y se trató con Pd al 10 %/C (0,38 g, 0,36 mmol). El matraz se tapó, se desgasificó y se equipó con un globo de hidrógeno y se dejó agitar durante una noche. La mezcla de reacción se filtró en una atmósfera de nitrógeno y se concentró al vacío para proporcionar el producto, 19b, en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,31 - 3,56 (m, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,81 (t, J = 10,67 Hz, 1H), 2,03 - 2,20 (m, 1H), 1,71 - 2,01 (m, 3H), 1,27 - 1,49 (m, 1H), 0,92 - 1,14 (m, 3H).

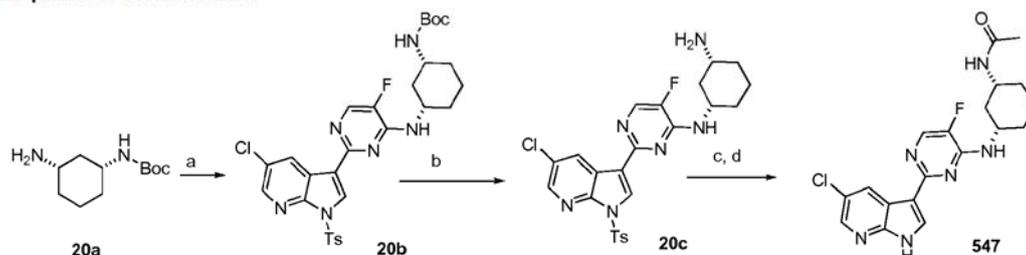
Formación de N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino] ciclohexil] carbamato de metilo (570)

Se suspendieron 5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridina, 19b, (2,04 g, 4,39 mmol) y N-[(1R, 3S)-3-amino-ciclohexil]carbamato de metilo (0,60 g, 3,14 mmol) en THF (16 ml) y se calentó en el microondas a 130 °C durante 20 minutos. Se añadió hidróxido de litio (15,67 ml de una solución 1 M, 15,67 mmol) se añadió, y la mezcla resultante se calentó en el microondas durante 20 min a 130 °C. La solución resultante se diluyó con agua (150 ml) y acetato de etilo (200 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto en

bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40-100 %/hexanos) seguido de tratamiento de las fracciones puras con HCl 4 N en dioxano para proporcionar el clorhidrato del compuesto, 570, en forma de un sólido de color blanquecino.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,81 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 3,71 - 3,52 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,36 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,18 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 2,04 - 1,86 (m, 2H), 1,57 (s, 1H) y 1,43 - 1,15 (m, 3H) ppm; TR LCMS = 2,0 (M+1) 419,4 (M-1) 417,3.

Esquema de referencia 20.



- 10 (a) 5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridina, THF (b) CH₂Cl₂, ácido trifluoroacético (c) cloruro de acetilo, Et₃N, THF (d) LiOH, 130 °C, microondas.

Formación de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo (20b)

- 15 Se disolvieron *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-aminociclohexil]carbamato de *tert*-butilo, 20a, (0,15 g, 0,70 mmol) y 5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridina, 1a, (0,49 g, 1,05 mmol) en THF (30 ml) y se dejaron agitar a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó durante dos rondas de cromatografía sobre gel de sílice - en primer lugar con (MeOH al 0 %-10 %/CH₂Cl₂), en segundo lugar con (EtOAc al 10 %-50 %/hexanos) para proporcionar *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo (20b) (330 mg, 38 %).

- 25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (t, *J* = 3,3 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,02 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 3,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 2,48 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,11 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,95 - 1,89 (m, 1H), 1,69 - 1,56 (m, 1H), 1,44 (s, 9H) y 1,28 - 1,11 (m, 3H) ppm.

30 Formación de (1*R*,3*S*)-*N*1-[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina (20c)

- 35 Se disolvió *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo, 20b, (0,33 g, 0,53 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2 ml). Después de agitar durante 2 horas, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se pasó a través de una columna de carbonato soportada por polímero para proporcionar la base libre de (1*R*, 3*S*)-*N*1-[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina, 20c, (0,25 g, 0,43 mmol, 81 %).

- 40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (dd, *J* = 2,4, 6,3 Hz, 1H), 8,52 - 8,49 (m, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,14 - 8,04 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,61 (s, 1H), 4,28 - 4,16 (m, 1H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,39 - 2,31 (m, 1H), 2,08 - 1,90 (m, 3H), 1,63 - 1,50 (m, 1H) y 1,40 - 1,17 (m, 3H) ppm.

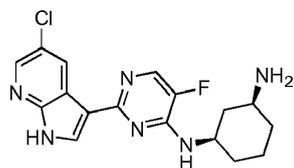
45 Formación de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil] acetamida (547)

- 50 Se disolvió (1*R*, 3*S*)-*N*1-[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina, 20c, (0,050 g, 0,097 mmol) en THF (1,0 ml) y se trató con trietilamina (0,041 ml, 0,290 mmol) y cloruro de acetilo (0,013 ml, 0,190 mmol). Después de agitar durante una noche, el disolvente se evaporó y el residuo se recogió en THF (1,0 ml) y se trató con LiOH 1 M (1,0 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 130 °C durante 10 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC, usando H₂O al 5 %-70 %/acetonitrilo con TFA al 0,1 %. Las fracciones purificadas se concentraron a sequedad para proporcionar la sal TFA del producto, que se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de carbonato unido a polímero para proporcionar la base libre del producto 547.

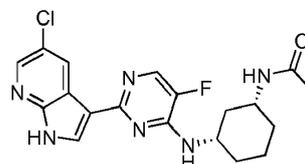
- 55 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,23 (t, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,90 (t, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,35 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,20 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,00 (d, *J* = 15,9 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,67 (dd, *J* = 26,3,

13,2, 1H), 1,53 -1,06 (m, 3H) ppm TR LCMS = 2,1 (M+1) 403,2.

Los siguientes compuestos pueden prepararse mediante métodos similares a los descritos en el Esquema 19 y el Esquema 20:



542



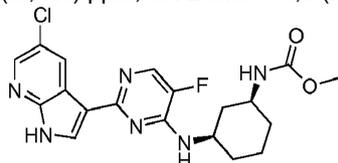
576

(1*R*, 3*S*)-*N*1-[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina (542)

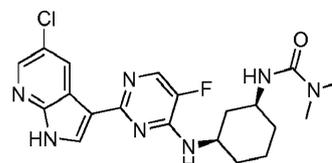
TR LCMS = 1,4 (M+1) 361,4.

N-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]acetamida (576)

RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 4,1, 1H), 4,23 (t, *J* = 11,4, 1H), 3,90 (t, *J* = 11,4, 1H), 2,35 (d, *J* = 11,6, 1H), 2,20 (d, *J* = 12,5, 1H), 2,00 (d, *J* = 15,9, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,67 (dd, *J* = 26,3, 13,2, 1H), 1,53 -1,06 (m, 3H) ppm; TR LCMS = 1,8 (M+1) 403 (M-1) 401,4.



548



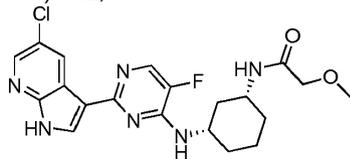
549

N-[(1*S*, 3*R*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]carbamato de metilo (548).

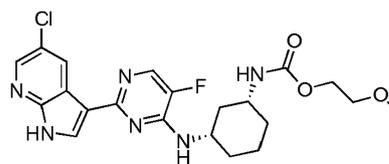
TR LCMS = 2,8 (M+1) 419,5.

3-[(1*S*, 3*R*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-1,1-dimetil-urea(549).

TR LCMS = 2,6 (M+1) 432,5.



591



592

N-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-2-metoxi-acetamida (591)

RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,34 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,21 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 1H) y 1,54 - 1,28 (m, 3H) ppm.

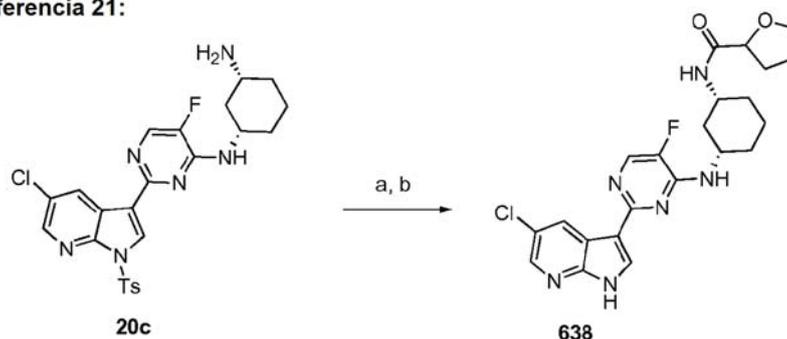
TR LCMS = 2,6 (M+1) 433,4.

N-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]carbamato de 2-metoxietilo (592)

RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 3,97 Hz, 1H), 4,18 - 4,34 (m, 1H), 4,14 (s a, 2H), 3,49 - 3,74 (m, 3H), 3,3 (s, 3H) 2,38 (d, *J* = 9,06 Hz, 1H), 2,19 (d, *J* = 13,41 Hz, 1H), 1,84-2,11 (m, 2H), 1,51 - 1,78 (m, 1H), 1,12-1,47 (m, 3H) ppm.

TR LCMS = 2,5 (M+1) 463,4.

Esquema de referencia 21:



(a) ácido tetrahidrofurano-2-carboxílico, EDC, HOBt, DIPEA, CH₂Cl₂, ta (b) LiOH, 130 °C, microondas

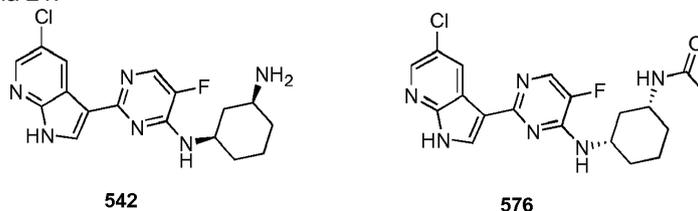
- 5 Formación de clorhidrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]tetrahidrofurano-2-carboxamida (638).

10 A una solución de (1*S*, 3*R*)-*N*1-[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina, 20c, (60 mg, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadieron ácido tetrahidrofurano-2-carboxílico (20,3 mg, 0,17 mmol), EDC (26,8 mg, 0,14 mmol), HOBt (17,8 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (60,2 mg, 0,47 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en THF (4 ml) y se trató con hidróxido de litio acuoso 1 M (3,0 ml, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 130 °C durante 20 min. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC, usando MeOH 5-70 %//H₂O con HCl 6 mM durante 15 minutos. Las fracciones purificadas se concentraron para proporcionar el clorhidrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]tetrahidrofurano-2-carboxamida, 638.

15 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,55 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,46 - 8,45 (m, 1H), 8,29 - 8,27 (m, 2H), 4,28 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,00 - 3,87 (m, 3H), 2,36 - 2,16 (m, 3H), 2,00 - 1,91 (m, 5H) y 1,75 - 1,41 (m, 4H) ppm.

20 TR LCMS = 3,77 (M+1) 459,37, (M-1) 457,35.

Los siguientes compuestos pueden prepararse mediante métodos similares a los descritos en el Esquema 19, el Esquema 20 y el Esquema 21:

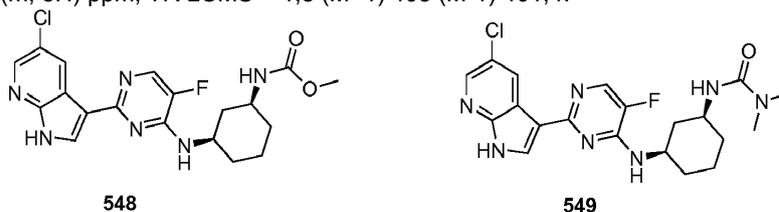


25 (1*R*, 3*S*)-*N*1-[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina (542)

TR LCMS = 1,4 (M+1) 361,4.

30 *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]acetamida (576)

35 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 4,1, 1H), 4,23 (t, *J* = 11,4, 1H), 3,90 (t, *J* = 11,4, 1H), 2,35 (d, *J* = 11,6, 1H), 2,20 (d, *J* = 12,5, 1H), 2,00 (d, *J* = 15,9, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,67 (dd, *J* = 26,3, 13,2, 1H), 1,53 - 1,06 (m, 3H) ppm; TR LCMS = 1,8 (M+1) 403 (M-1) 401,4.

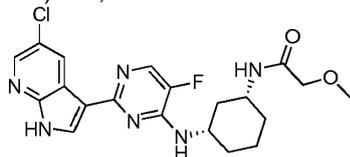


40 *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]carbamato de metilo (548).

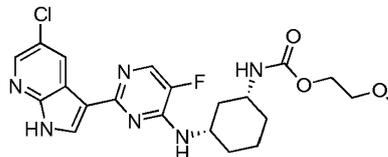
TR LCMS = 2,8 (M+1) 419,5.

3-[(1*S*, 3*R*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-1,1-dimetil-urea (549).

TR LCMS = 2,6 (M+1) 432,5.



591



592

5 *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-2-metoxi-acetamida (591)

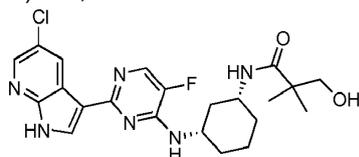
10 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,34 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,21 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 1H) y 1,54 - 1,28 (m, 3H) ppm.

TR LCMS = 2,6 (M+1) 433,4.

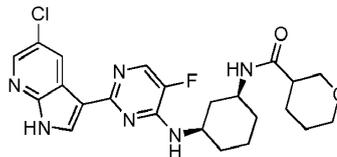
15 *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]carbamato de 2-metoxietilo (592)

20 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 3,97 Hz, 1H), 4,18 - 4,34 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,49 - 3,74 (m, 3H), 3,3 (s, 3H), 2,38 (d, *J* = 9,06 Hz, 1H), 2,19 (d, *J* = 13,41 Hz, 1H), 1,84-2,11 (m, 2H), 1,51 - 1,78 (m, 1H), 1,12-1,47 (m, 3H) ppm.

TR LCMS = 2,5 (M+1) 463,4.



650



633

25 Clorhidrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-3-hidroxi-2,2-dimetil-propanamida (650)

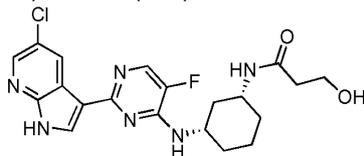
30 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,56 - 8,54 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,29 (t, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,93 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,34 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,18 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,01 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 1,73 - 1,37 (m, 4H) y 1,15 (s, 6H) ppm.

TR LCMS = 3,79 (M+1) 461,38, (M-1) 459,4.

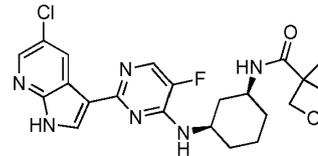
35 Clorhidrato *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]tetrahidropiran-3-carboxamida (633)

40 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,64 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,39 (t, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 3H), 3,54 - 3,30 (m, 2H), 2,52 - 2,43 (m, 1H), 2,37 - 2,33 (m, 1H), 2,20 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,01 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 1,90 - 1,88 (m, 1H), 1,83 - 1,63 (m, 4H) y 1,59 - 1,26 (m, 3H) ppm.

TR LCMS = 3,25 (M+1) 473,42, (M-1) 471,1.



634



635

45 Clorhidrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-3-hidroxi-propanamida (634)

RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,61 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H),

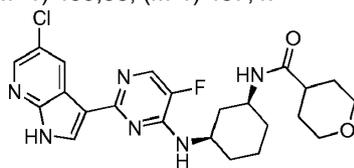
4,37 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,42 (t, $J = 5,5$ Hz, 3H), 2,20 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,03 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H) y 1,76 - 1,29 (m, 4H) ppm.

TR LCMS = 3,47 (M+1) 433,21, (M-1) 431,3.

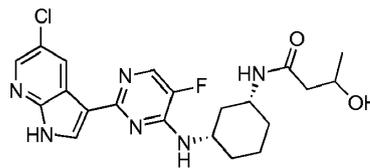
5 Clorhidrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-3-metiloxetano-3-carboxamida (635)

10 RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ 8,48 - 8,45 (m, 2H), 8,29 - 8,23 (m, 2H), 4,84 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,26 - 4,23 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,18 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,02 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 1,70 - 1,25 (m, 4H) y 1,59 (s, 3H) ppm.

TR LCMS = 3,12 (M+1) 459,38, (M-1) 457,4.



636



640

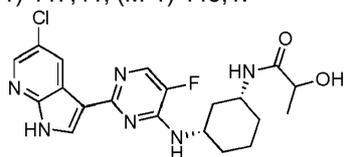
15 Clorhidrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]tetrahidropiran-4-carboxamida (636)

20 RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ 8,64 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 3H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 2,49 - 2,35 (m, 2H), 2,21 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 2,02 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H) y 1,83 - 1,23 (m, 8H) ppm. TR LCMS = 3,12 (M+1) 473,4, (M-1) 471,4.

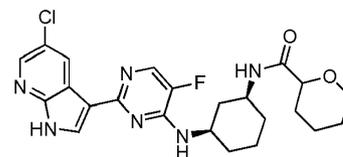
25 Clorhidrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-3-hidroxi-butanamida (640)

RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ 8,69 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,43 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,14 (c, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,94 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 2,40 - 2,19 (m, 4H), 2,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,59 - 1,44 (m, 3H) y 1,18 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H) ppm.

30 TR LCMS = 3,37 (M+1) 447,41, (M-1) 445,1.



642



651

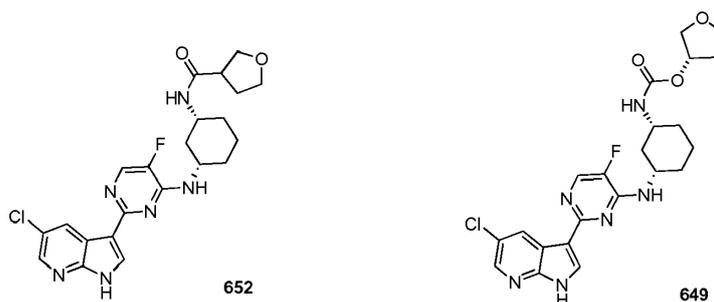
35 Clorhidrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-2-hidroxi-propanamida (642)

RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,98 (m, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,23 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 2,04 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H) y 1,77 - 1,36 (m, 7H) ppm.

40 TR LCMS = 3,52 (M+1) 433,58, (M-1) 431,3.

Clorhidrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]tetrahidropiran-2-carboxamida (651)

45 RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ 8,56 - 8,51 (m, 2H), 8,33 - 8,29 (m, 2H), 4,30 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 11,5, 23,4$ Hz, 2H), 3,83 - 3,79 (m, 1H), 3,55 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,35 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,19 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 4H) y 1,73 - 1,37 (m, 8H) ppm. TR LCMS = 4,1 (M+1) 473,41, (M-1) 471,4.



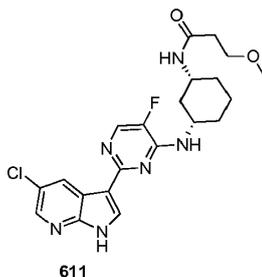
Clorhidrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]tetrahidrofurano-3-carboxamida (652)

5 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,72 (*d*, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,56 (*s*, 1H), 8,42 (*d*, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (*d*, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,51 - 4,43 (*m*, 1H), 4,02 - 3,88 (*m*, 3H), 3,86 - 3,78 (*m*, 2H), 3,07 - 3,02 (*m*, 1H), 2,42 (*d*, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,25 (*d*, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,19 - 2,06 (*m*, 4H) y 1,79 - 1,35 (*m*, 4H) ppm.

10 TR LCMS = 3,9 (M+1) 459,41, (M-1) 457,4.

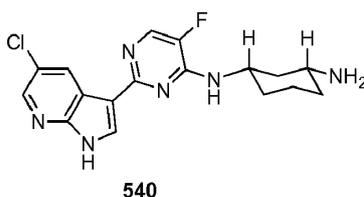
(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il]amino]ciclohexilcarbamato de (S)-tetrahidrofurano-3-ilo (649)

15 TR LCMS = 3,3 (M+1) 475,37, (M-1) 473,35.



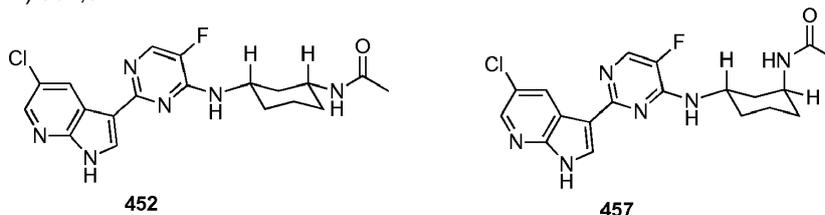
20 *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-3-metoxipropanamida (611)

TR LCMS = 2,0 (M+1) 447,4, (M-1) 445,4.



25 *N*-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[5,4-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]ciclohexano-*cis*-1,3-diamina (540)

TR LCMS = 1,4 (M+1) 361,5.



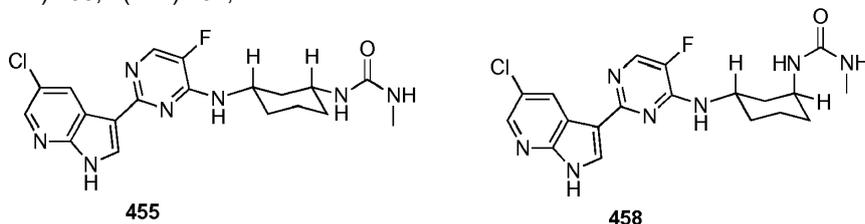
30 *N*-[*cis*-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il]amino]ciclohexil]acetamida (452)

(preparada a partir del 1,3diamino ciclohexano *cis/trans*; separado por HPLC del diastereómero *trans*)

TR LCMS = 1,3 (M+1) 403,1 (M-1) 401,1.

N-[*trans*-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]acetamida acetamida (457)
(separada por HPLC del diastereómero *cis*)

TR LCMS = 1,6 (M+1) 403,2 (M-1) 401,1.



5

1-[*cis*-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-3-metil-urea (455)

(preparada a partir de *cis/trans* 1,3diamino ciclohexano; separada por HPLC de diastereómero *trans*)

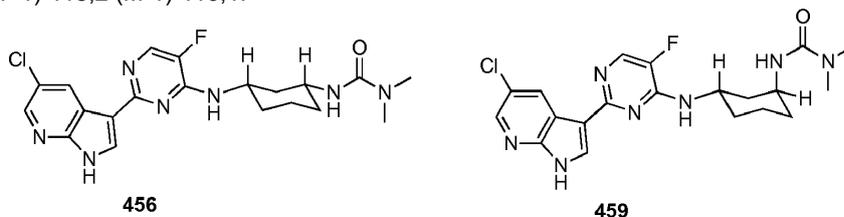
10

TR LCMS = 1,7 (M+1) 416,2.

1-[*trans*-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-3-metil-urea (458)

15 (preparada a partir del *cis/trans* 1,3-diamino ciclohexano; separada por HPLC del diastereómero *cis*)

TR LCMS = 0,8 (M+1) 418,2 (M-1) 416,1.



20 3-[*cis*-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-1,1-dimetil-urea (456)

(preparada del 1,3diamino ciclohexano *cis/trans*; separada por HPLC del diastereómero *trans*)

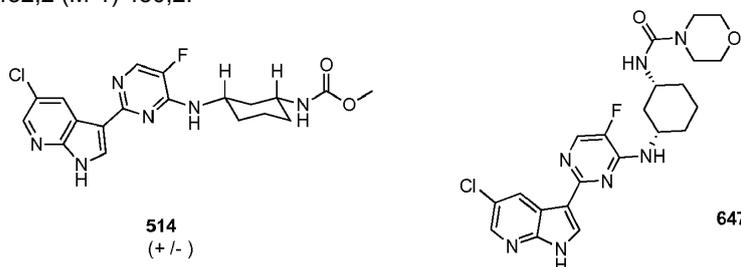
TR LCMS = 1,5 (M+1) 432,2 (M-1) 430,2.

25

3-[*trans*-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-1,1-dimetil-urea (459)

(preparada del 1,3diamino ciclohexano *cis/trans*; separada por HPLC del diastereómero *cis*)

30 TR LCMS = 1,5 (M+1) 432,2 (M-1) 430,2.



35

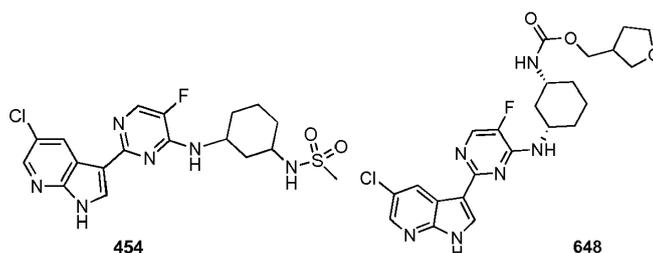
cis-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexilcarbomato de metilo (514) -
(mezcla *cis* racémica - preparada del *cis*-1,3-diaminociclohexano)

TR LCMS = 1,3 (M+1) 418,8.

N-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexil)morfolina-4-carboxamida (647)

40

TR LCMS = 3,6 (M+1) 474,4 (M-1) 472,5.



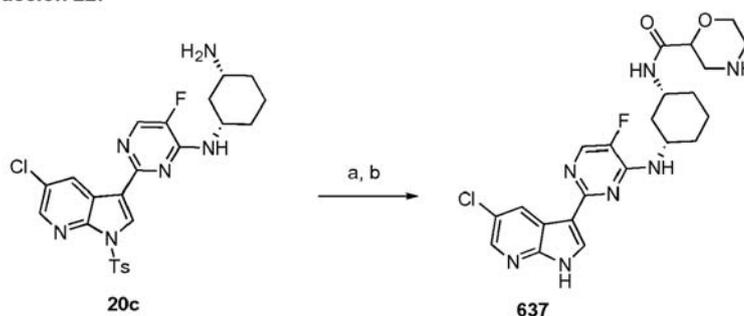
N-[3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]metanosulfonamida (454)

5 TR LCMS = 1,6 (M+1) 439,1 (M-1) 437,1.

(1*R*,3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexilcarbamato de (tetrahidrofurano-3-il)metilo (648)

10 TR LCMS = 3,7 (M+1) 489,38, (M-1) 487,49.

Esquema de reacción 22:



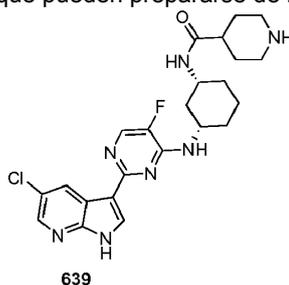
(a) ácido 4-*terc*-butoxicarbonilmorfolina-2-carboxílico, EDC, HOBt, ¹Pr₂NEt, CH₂Cl₂, ta (b) CH₂Cl₂, TFA (c) LiOH, 130 °C, microondas

15 Formación de biclorhidrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]morfolina-2-carboxamida (637)

20 A una solución de (1*S*, 3*R*)-*N*1-[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina (0,06 g, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadieron ácido 4-*terc*-butoxicarbonilmorfolina-2-carboxílico (40,4 mg, 0,17 mmol), EDC (0,03 g, 0,14 mmol), HOBt (0,02 g, 0,12 mmol) y ¹Pr₂NEt (0,06 g, 0,47 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (2 ml) y TFA (2 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución resultante se concentró al vacío, se disolvió en THF (4 ml) y se trató con hidróxido de litio acuoso 1 N (3,0 ml, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 130 °C durante 20 min. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC, usando MeOH al 5-70 %/H₂O con HCl 6 mM durante 15 minutos. Las fracciones purificadas se concentraron para proporcionar el bis-clorhidrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]morfolina-2-carboxamida.

30 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 2H), 4,21 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,04 - 3,92 (m, 2H), 3,58 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,23 - 3,08 (m, 2H), 2,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,23 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,05 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 1,72 (m, 2H) y 1,59 - 1,44 (m, 2H) ppm; TR LCMS = 2,4 (M+1) 474,43, (M-1)472,4.

35 A continuación se describen otros análogos que pueden prepararse de la misma manera que 637:

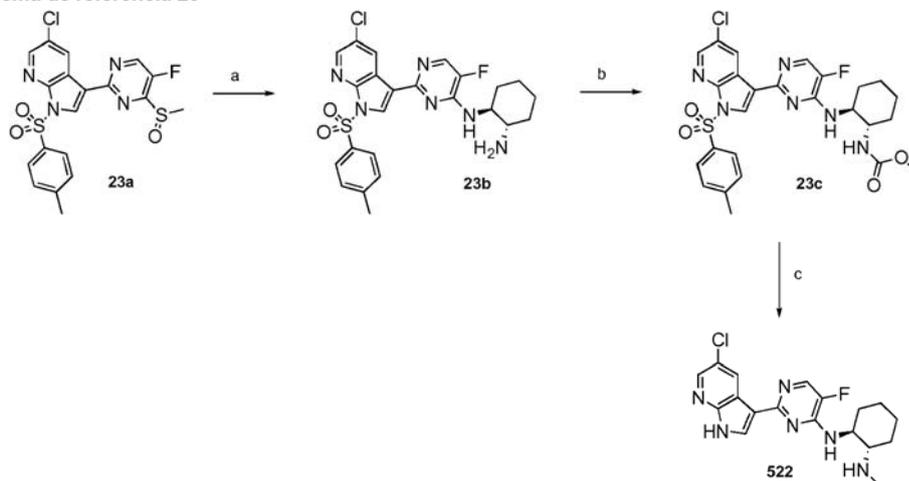


Biclorhidrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]piperidina-4-carboxamida (639)

5 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,66 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,43 - 4,36 (m, 1H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,43 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 3,03 (t, *J* = 10,6 Hz, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,38 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,21 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 6H) y 1,74 - 1,30 (m, 4H) ppm.

TR LCMS = 2,4 (M+1) 472,46, (M-1) 470,4.

Esquema de referencia 23



10 (a) (1*S*, 2*S*)-ciclohexano-1,2-diamina, THF, 120 °C microondas (b) cloroformato de metilo, ¹Pr₂NEt, CH₂Cl₂ (c) LiAlH₄, THF.

15 Formación de (1*S*, 2*S*)-*N*1-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)ciclohexano-1,2-diamina (23b)

20 Una solución de 5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-*b*]piridina, 23a, (0,50 g, 1,08 mmol) en THF (4 ml) se trató con (1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diamina (0,27 g, 2,37 mmol) e ¹Pr₂NEt (2,15 mmol) a 120 °C durante 10 minutos. La mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-20 %-CH₂Cl₂) para proporcionar el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (410 mg).

TR LCMS = 2,2 (M+1) 515,5.

25 Formación de (1*S*, 2*S*)-2-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)ciclohexilcarbamato de metilo (23c)

30 A una mezcla de (1*S*, 2*S*)-*N*1-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)ciclohexano-1,2-diamina, 23b, (0,18 g, 0,35 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente se le añadió ¹Pr₂NEt (0,12 ml, 0,70 mmol) seguido de cloroformato de metilo (0,03 ml, 0,37 mmol). Después de 35 minutos, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con NH₄Cl acuoso saturado y NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto suficientemente puro para su uso en la siguiente reacción.

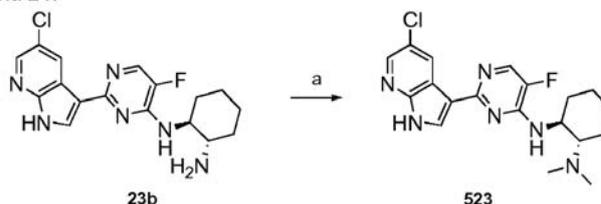
35 TR LCMS = 4,1 (M+1) 573,4.

Formación de (1*S*, 2*S*)-*N*1-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)-*N*2-metilciclohexano-1,2-diamina (522)

40 A una solución agitada de (1*S*, 2*S*)-2-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexilcarbamato de metilo, 23c, (0,09 g, 0,16 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió LiAlH₄ (0,06 g, 1,66 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. La reacción se interrumpió con 0,06 ml de KOH (ac. al 5 %) seguido de agua (3 x 0,06 ml). Después, se añadió más cantidad de Et₂O (6 ml) y la agitación continuó durante 20 minutos. La suspensión de color blanco lechosa se filtró y se aclaró con EtOAc y la torta se aclaró con más cantidad de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC preparativa seguido de TLC preparativa para proporcionar el producto deseado en forma de la base libre que después se convirtió en la sal HCl por tratamiento con HCl (4 N en dioxano).

TR LCMS = 1,7 (M+1) 375,5.

Esquema de referencia 24:



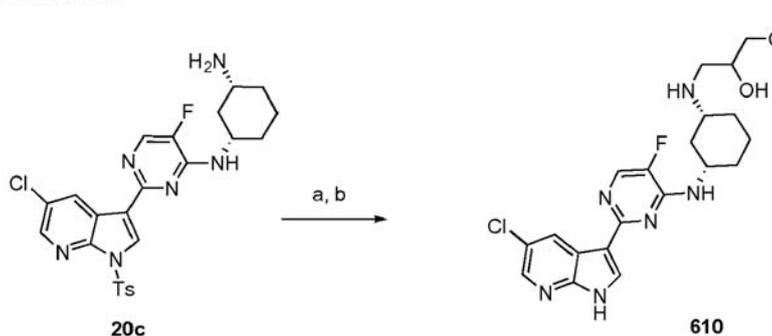
(a) NaCNBH₃, (CH₂O)_n, HOAc, CH₃CN

5 Formación de (1*S*, 2*S*)-*N*1-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)-*N*2, *N*2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (523)

10 A una mezcla de (1*S*, 2*S*)-*N*1-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)ciclohexano-1,2-diamina, 23b, (0,08 g, 0,22 mmol) en acetonitrilo (1,6 ml) a temperatura ambiente se le añadió formaldehído (0,09 ml de 37 % p/v, 1,11 mmol) seguido de NaCNBH₃ (0,04 g, 0,56 mmol). Se formó una mezcla gelatinosa y después de 4 min la mezcla se volvió fluida de nuevo. Después de 4 horas, la reacción se interrumpió con 5 ml de NaOH 2 N y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se agitó hasta que todo el sólido se disolvió. La capa se extrajo con EtOAc varias veces, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía de gel de sílice (MeOH al 0-15 %-CH₂Cl₂) seguido de HPLC preparativa proporcionó el producto deseado, que se convirtió en la sal HCl correspondiente con HCl (4 N en dioxano).

15 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,65 (*d*, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,54 (*s*, 1H), 8,43 (*d*, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,40 (*d*, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,82 - 4,72 (*m*, 1H), 3,66 - 3,53 (*m*, 1H), 2,96 (*s*, 3H), 2,77 (*s*, 3H), 2,33 (*d*, *J* = 12,3 Hz, 2H), 2,10 - 1,97 (*m*, 2H) y 1,75 - 1,48 (*m*, 4H) ppm; TR LCMS = 1,7 (M+1) 389,5.

Esquema de referencia 25:



(a) 2-(metoximetil)oxirano, metanol, 130 °C, microondas (b) LiOH, 130 °C, microondas

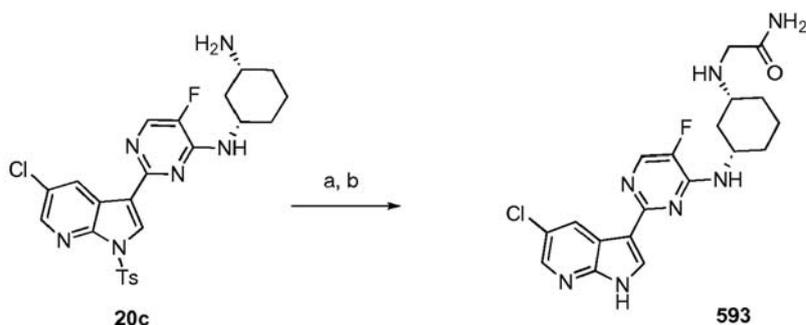
25 Formación de 1-[[[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]amino]-3-metoxi-propan-2-ol (610)

30 A una solución de (1*S*, 3*R*)-*N*1-[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina, 20c, (50 mg, 0,09 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió 2-(metoximetil)oxirano (9,4 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 140 °C durante 10 min. Se añadió LiOH acuoso 1 M (1,0 ml, 1,0 mmol), y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 130 °C durante 10 min.

35 El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC, usando CH₃CN al 5-70 %//H₂O con TFA al 0,1 % durante 15 minutos. Las fracciones purificadas se concentraron, se disolvieron de nuevo en MeOH y se pasaron a través de una columna carbonato-PS para proporcionar la base libre del producto deseado 1-[[[(1*R*,3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]amino]-3-metoxi-propan-2-ol, 610.

40 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,85 (*d*, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,22 (*d*, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (*s*, 1H), 7,98 (*d*, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,20 (*m*, 1H), 3,82 (*dd*, *J* = 3,9, 8,2 Hz, 1H), 3,55 - 3,45 (*m*, 1H), 3,30 (*s*, 3H), 3,23 - 3,07 (*m*, 1H), 2,86 - 2,77 (*m*, 2H), 2,68 - 2,59 (*m*, 1H), 2,44 (*d*, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,15 (*d*, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,07 - 1,94 (*m*, 2H), 1,65 - 1,56 (*m*, 1H) y 1,42 - 1,17 (*m*, 3H) ppm; TR LCMS = 1,52 (M+1) 449,42.

Esquema de referencia 26:



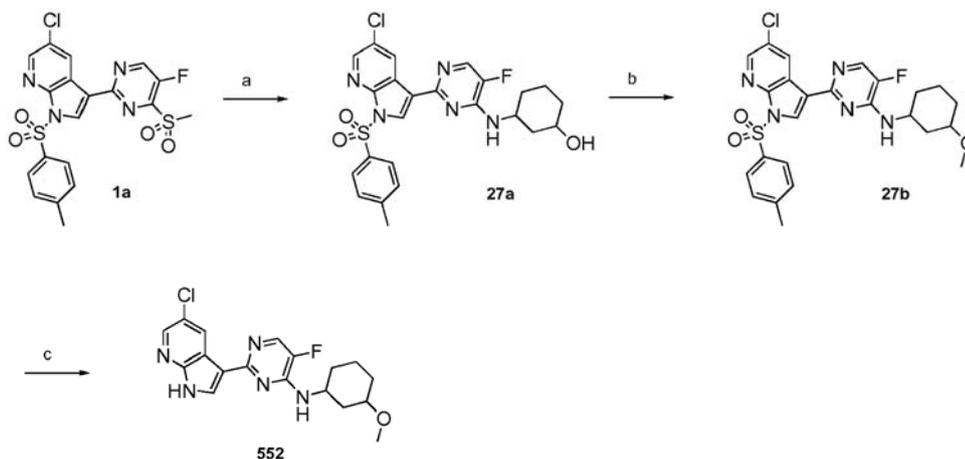
(a) 2-bromoacetamida, Na_2CO_3 , DMF, ta (b) LiOH, 130 °C, microondas.

5 Formación de 2-[[1*R*, 3*S*]-3-[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il]amino]ciclohexilamino]-acetamida (593)

A una solución de (1*S*, 3*R*)-*N*1-[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina, 20c, (0,050 g, 0,100 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron 2-bromoacetamida (0,015 g, 0,100 mmol) y Na_2CO_3 (0,021 g, 0,190 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió hidróxido de litio acuoso 1 M (2,0 ml, 2,0 mmol), y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 130 °C durante 10 min. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC, usando CH_3CN al 5-70 %// H_2O con TFA al 0,1 % durante 15 minutos. Las fracciones purificadas se concentraron, se disolvieron de nuevo en MeOH y se pasaron a través de una columna de carbonato-PS para proporcionar la base libre del producto deseado 2-[[1*R*,3*S*]-3-[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il]amino]ciclohexilamino]-acetamida, 593.

RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ 8,85 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,65 (s, 2H), 2,40 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 2H), 1,64 - 1,55 (m, 1H) y 1,44 - 1,12 (m, 3H) ppm; TR LCMS = 1,47 (M+1) 418,21.

Esquema de referencia 27:



a) 3-Aminociclohexanol, $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF, Microondas 130 °C; b) Ag_2O , CaSO_4 , CH_3I , t.a.; c) metóxido sódico, THF.

25 Formación de (S)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanol (27a).

A una solución de 5-cloro-3-(5-fluoro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 1a, (1,09 g, 2,34 mmol) y 3-aminociclohexanol (0,32 g, 2,82 mmol) en THF se le añadió DIEA (0,60 g, 4,69 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C con microondas durante 10 min. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 550 mg del producto deseado, 27a.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,12 - 8,07 (m, 3H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 5,70 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 2,0 - 1,95 (m, 2H), 1,70-1,45 (m 4H).

35 Formación de 2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-((1*S*)-3-metoxiciclohexil)pirimidin-4-amina

(27b).

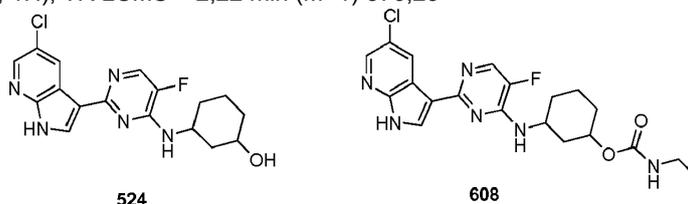
A una suspensión de yoduro de metilo (0,20 g, 0,41 mmol) y 3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexanol, 27a, (0,47 g, 2,04 mmol) se le añadió óxido de plata (0,578 g, 4,07 mmol y sulfato cálcico (0,28 g, 2,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado resultante se concentró al vacío. La mezcla en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 120 mg del producto deseado, 27b.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,4 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,13 - 8,06 (m, 3H), 7,30 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,00 (s, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,4 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,25 (dd, *J* = 3,4, 9,7 Hz, 1H), 2,00-1,84 (m 3H), 1,75-1,60 (m, 3H), 1,60-1,50 (m, 1H).

Formación de 2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-((1*S*)-3-metoxiciclohexil)pirimidin-4-amina (552).

A una solución de 2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-*N*-(3-metoxiciclohexil)pirimidin-4-amina, 27b, (0,08 g, 0,15 mmol) en THF se le añadieron unas gotas de NaOMe. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₃CN/H₂O y la mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 23 mg del producto deseado, 552.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,70 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35(d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,25(d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,4 (s, 3H), 2,53 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,18 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,65-1,4 (m, 3H), 1,38-1,25 (m, 1H); TR LCMS = 2,22 min (M+1) 376,23



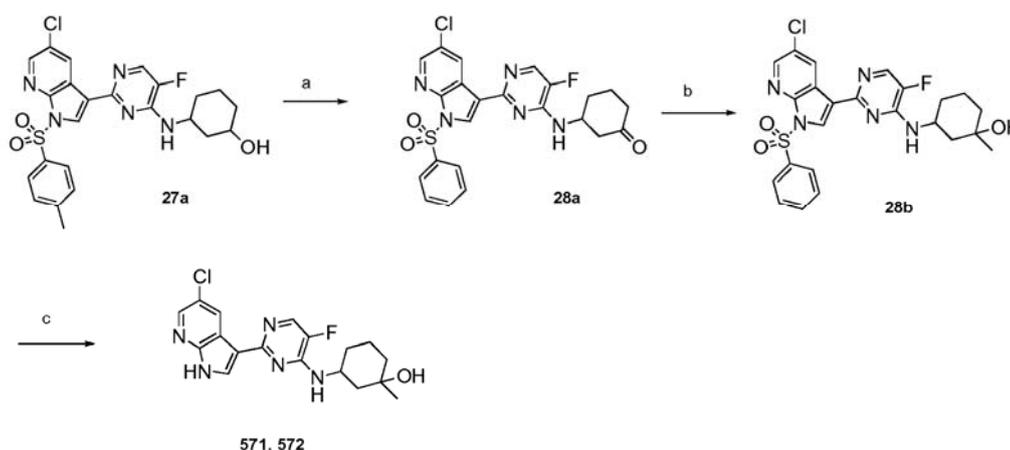
(3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanol (524).

TR LCMS = 2,0 (M+1) 362,48.

etilcarbamato de 3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexilo (608).

TR LCMS = 2,9 (M+1) 433,4.

Esquema de referencia 28:



a) Peryodinano de Dess-Martin, CH₂Cl₂; b) CH₃MgBr, THF; c) metóxido sódico, THF.

Formación de 3-(2-(5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanona(28a).

A una solución de 3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexanol, 27a, (0,54 g, 1,05 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,62 g, 1,47 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el

filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 45 %/hexanos) para proporcionar 430 mg del producto deseado.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,42(s1H), 8,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,05-8,02 (m, 3H), 7,24-7,19 (m, 2H), 2,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 2,85 (dd, J = 4,7, 13,9 Hz, 1H), 2,50-2,40 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 2H).

Formación de 3-(2-(5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilciclohexanol (28b).

A una solución fría (0 °C) de 3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexanona, 28a, (0,47 g, 0,92 mmol) en THF (5 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (3,30 ml de una solución 1,4 M, 4,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Los productos se purificaron por cromatografía sobre sílice con DCM y metanol, se eluyeron dos productos con DCM al 95 % y metanol al 5 % sin separación. Los dos diastereómeros se recogieron en forma de una mezcla sin purificación adicional.

El análisis por LCMS (10-90 % 3/5 min (grad./realización) con FA) indicó 2 picos para los productos deseados. Pico 1: tiempo de retención = 4,04 min (M + 1: 530,42); pico 2: tiempo de retención = 4,18 min (M + 1: 530,45).

Formación de (3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilciclohexanol (571 y 572).

A una solución de 3-(2-(5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilciclohexanol, 28b, en THF se le añadieron unas gotas de metóxido sódico al 25 % a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar dos diastereómeros.

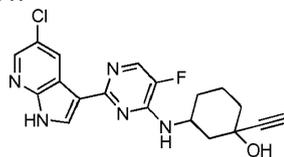
Diastereomero 1 - 571.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 5,6, 9,9 Hz, 1H), 4,85 (m, 1H) 2,25-1,95 (m, 3H), 1,86-1,6(m 4H), 1,40-1,3(m 2H), 1,3(s, 3H); TR LCMS 2,39 (M+1) 376,42.

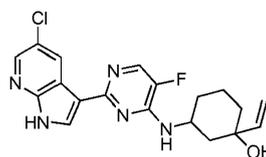
Diastereómero 2 - 572.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,258 (dd, J = 5,6, 9,5 Hz, 1H), 4,6(s, 1H), 2,00-1,50 (m, 9H), 1,30 (s, 3H);

TR LCMS 1,97 (M+1) 376,41.



617, 618



627, 628

3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-etilciclohexanol (617 y 618).

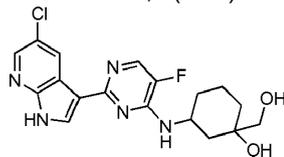
Diastereomero 1 - 617: TR LCMS = 3,6 (M+1) 386,4.

Diastereomero 2 - 618: TR LCMS = 3,2 (M+1) 386,3.

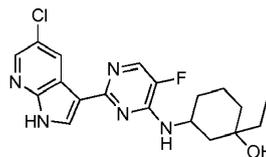
3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-vinilciclohexanol (627 y 628).

Diastereómero 1 - 627: TR LCMS = 4,0 (M+1) 388,4.

Diastereómero 2 - 628: TR LCMS = 3,7 (M+1) 388,4.



646



626

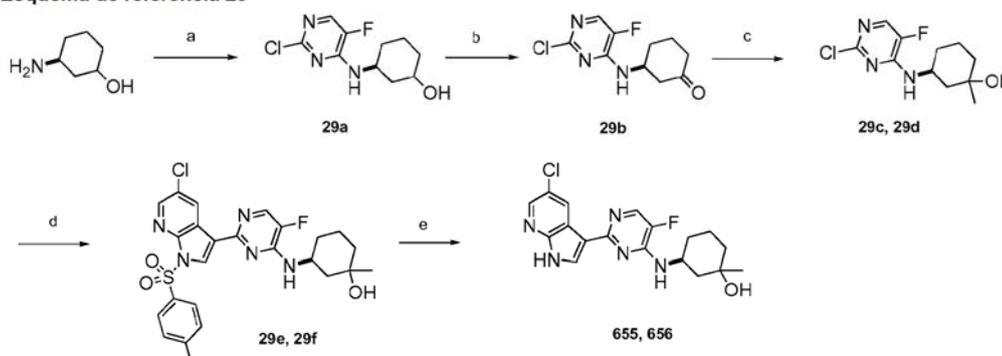
3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-(hidroximetil)ciclohexanol (646).

TR LCMS = 3,4 (M+1) 392,4.

3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-etilciclohexanol (626).

TR LCMS = 4,1 (M+1) 390,4.

Esquema de referencia 29



Formación de (3S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino) ciclohexanol (29a).

- 5 El alcohol racémico de partida, (3S)-3-aminociclohexanol, se preparó siguiendo el procedimiento descrito por Bernardelli, P., Bladon, M., Lortiois, E., Manage, A., Vergne, F. y Wrigglesworth, R., *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 1451-1455.

- 10 Se preparó (3S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino) ciclohexanol de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 16a, el uso de (3S)-3-aminociclohexanol, proporcionó el producto deseado, 29a, en forma de un sólido.

Formación de (S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino) ciclohexanona (29b).

- 15 A 700 ml de una solución en DCM de 7,9 g (32,16 mmol) (3S)-3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]ciclohexanol, 29a, (7,90 g, 32,16 mmol) en CH_2Cl_2 (700 ml) se le añadió un reactivo de Dess-Martin (17,73 g, 41,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas hasta que la cromatografía por TLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, y el filtrado resultante se lavó con 200 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y 200 ml de salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/hexanos) para proporcionar 7,3 g del producto deseado, 29b (rendimiento del 93 %).

- 25 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ RMN H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,96 - 7,93 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,57 - 4,48 (m, 1H), 2,87 (dd, $J = 4,8, 14,0$ Hz, 1H), 2,51 - 2,23 (m, 4H), 2,12 - 2,02 (m, 1H); TR LCMS = 2,97 (M+1) 244,26.

Formación de (3S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilciclohexanol (29c, 29d).

- 30 A una solución de (3S)-3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]ciclohexanona (1,83 g, 7,49 mmol) en THF (100 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (21,4 ml de una solución 1,4 M, 29,96 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Los dos puntos se separaron por cromatografía sobre gel de sílice (120 g de columna de gel de sílice).

- 35 Fracción 1 (29c): RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 0,5$ Hz, H), 4,47 (c, $J = 3,8$ Hz, 1H), 1,92 - 1,87 (m, 2H), 1,82 - 1,77 (m, 1H), 1,69 (dd, $J = 4,2, 14,0$ Hz, 2H) y 1,56 - 1,48 (m, 4H) ppm; TR LCMS = 3,43 (M+1) 260,3.

- 40 Fracción 2 (29d): RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (d, $J = 2,8$ Hz, H), 7,28 (s, H), 4,95 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 2,17 (s, H), 2,12 - 2,06 (m, 1H), 1,93 - 1,78 (m, 1H), 1,71 (dd, $J = 3,1, 5,6$ Hz, 2H), 1,39 - 1,25 (m, 4H) y 1,19 - 1,05 (m, 1H) ppm; TR LCMS = 3,10 (M+1) 260,29.

Formación de (3S)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilciclohexanol (29e, 29f).

- 45 Se desgasificó una solución de 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina (1,46 g, 3,37 mmol), (3S)-3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-1-metil-ciclohexanol, 29c, (0,72 g, 2,81 mmol) y Na_2CO_3 (4,21 ml de una solución 2 M, 8,433 mmol) en dimetoxietano (15 ml) durante 30 min con nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió paladio tetraquis-trifenilfosfano (0,16 g, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en un aparato Q-tube durante 45 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de 1 cm de gel de sílice y 2 cm de Celite. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc) para proporcionar el producto deseado, 29e (rendimiento del 63 %).

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,81 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,04 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,58 (t, $J = 3,7$ Hz, 1H), 2,39 (s, 1H), 1,98 - 1,93 (m, 2H), 1,86 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 1,72 - 1,56 (m, 5H), 1,36 (d, $J = 3,8$ Hz, 3H) y 1,30 - 1,26 (m, 1H) ppm.

5 TR LCMS = 4,62 (M+1) 530,4.

El diastereómero, 29f, se hizo de acuerdo con el mismo procedimiento que 29e, sustituyendo 29d como el material de partida para el procedimiento de acoplamiento Suzuki.

10 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,09 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,24 (t, $J = 1,8$ Hz, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,77 (t, $J = 3,3$ Hz, 2H), 1,46 - 1,33 (m, 5H) y 1,29 - 1,15 (m, 1H) ppm.

15 TR LCMS = 4,36 (M+1) 530,3.

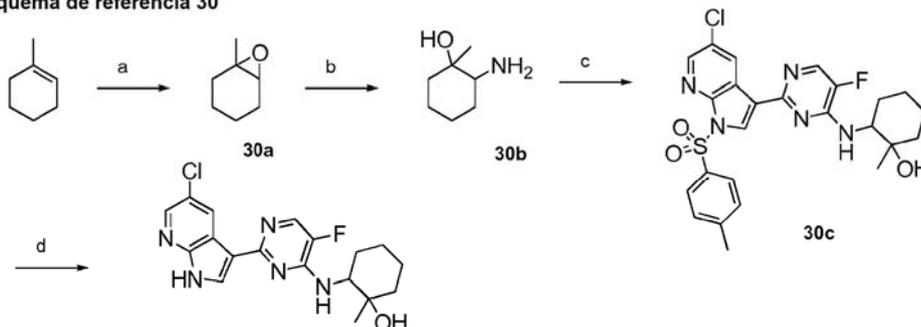
Formación de (3S)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilciclohexanol (655, 656).

20 A una solución de (3S)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-1-metilciclohexanol, 29f, (2,85 g, 5,38 mmol) en THF (200 ml) se le añadieron 1,5 ml de una solución al 25 % p/p de metóxido sódico a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inyectó inmediatamente en LC/MS. El análisis por LC/MS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de EtOAc y la fase orgánica se lavó dos veces con NaHCO_3 acuoso saturado y después dos veces con salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (80 g de sílice, MeOH al 5 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar 1,7 g del producto deseado. El producto resultante se disolvió en 70 ml de THF, al que se le añadieron 1,8 ml de HCl 5 M/IPA. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 1,7 g del producto deseado, 655 en forma de una sal HCl.

30 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 9,54 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 4H), 1,81 (dd, $J = 4,5, 14,9$ Hz, 1H) y 1,68 - 1,57 (m, 6H) ppm; TR LCMS = 4,01 (M+1) 376,4.

El diastereómero correspondiente, 656, puede prepararse de la misma manera.

Esquema de referencia 30



35 562, 563

(a) mCPBA, CH_2Cl_2 (b) NH_4OH , agua, 50 °C, 72 h (c) 5-cloro-3-(5-fluoro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, Pr_2NEt , DMF, 90 °C, 17 h (d) LiOH 1 N, THF, microondas, 120 °C, 10 min.

40 Formación de 1-metil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano (30a)

A una solución fría (0 °C) de 1-metilciclohexeno (3,0 g, 31,2 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) se le añadió mCPBA (8,4 g, 48,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó de nuevo con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional.

Formación de 2-amino-1-metilciclohexanol (30b)

50 A una solución de 1-metil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano, 30a, (1,0 g, 7,1 mmol) en agua se le añadió hidróxido de amonio (6,0 ml, 154,1 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 48 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y después dos veces con MeOH al 20 %/ CHCl_3 . Las fases orgánicas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado, 30b, en forma de un sólido de color

blanco amorfo.

RMN ¹H (300,0 MHz, DMSO) δ 2,44 (dd, J = 3,4, 10,8 Hz, 1H), 1,64 - 1,45 (m, 4H), 1,28 - 1,01 (m, 4H) y 0,97 (s, 3H) ppm.

5 Formación de 2-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilciclohexanol (30c)

10 A una solución de 5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridina, 1a, (0,97 g, 2,09 mmol) y 2-amino-1-metilciclohexanol, 30b, (0,40 g, 3,13 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió ¹Pr₂NEt (0,73 ml, 4,17 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó en una solución acuosa saturada de NaCl. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con dos veces con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/hexanos-cargado con CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado, 30c, en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN ¹H (300,0 MHz, DMSO) δ 9,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 2,4, 10,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,10 - 8,01 (m, 2H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,78 - 1,50 (m, 6H), 1,34 (m, 2H) y 1,15 (s, 3H).

20 TR LCMS = 4,1 (M+1) 530,6.

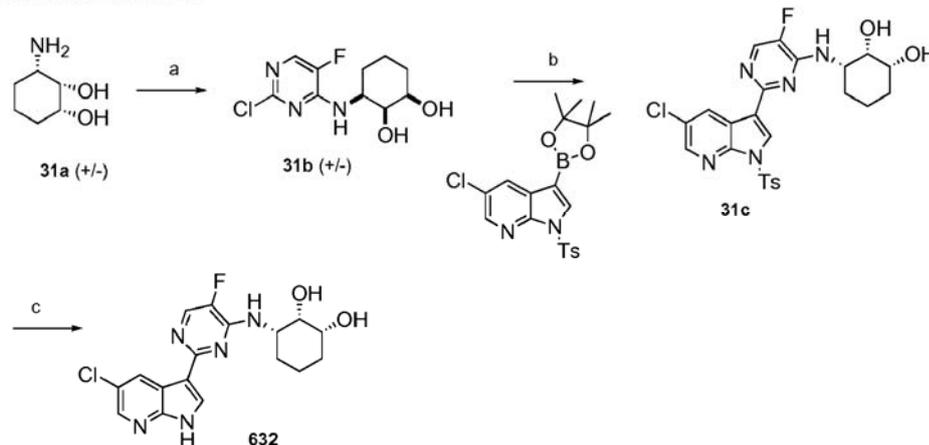
Formación de 2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilciclohexanol (562 y 563)

25 A una solución de 2-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-1-metilciclohexanol, 30c, (0,41 g, 0,77 mmol) en THF se le añadió una solución 1 M de LiOH. La mezcla de reacción se calentó por microondas a 120 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo dos veces con EtOAc y después dos veces con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5-20 %:CH₂Cl₂) para proporcionar un sólido de color blanco en forma de una mezcla de enantiómeros trans. Los dos enantiómeros trans se separaron por HPLC preparativa quiral para proporcionar 562 y 563.

30 Enantiómero 1 - 563: RMN ¹H (300,0 MHz, DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,31 (dd, J = 5,9, 8,6 Hz, 1H), 1,89 - 1,35 (m, 8H) y 1,17 (s, 3H); TR LCMS = 2,5 (M+1) 376,4.

35

Esquema de referencia 31:



40 (a) 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, acetonitrilo/isopropanol, reflujo 1,5 h. (b) 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃ 2 M, acetonitrilo, 120 °C microondas 15 min, (c) TBAF, THF.

Formación de (1R, 2S, 3S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexano-1,2-diol (31b).

45 El diol racémico de partida, 31a, (1R, 2S, 3S)-3-aminociclohexano-1,2-diol, se preparó siguiendo el procedimiento descrito en: Org. Bio. Chem. (2008) 6, 3751 y 3762, Davies, y col. A una solución de diol racémico 31a (0,66 g, 5,00 mmol) en acetonitrilo (5 ml) e isopropanol (5 ml) se le añadieron 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (0,84 g, 5,03 mmol) y ¹Pr₂NEt (3,25 g, 4,38 ml, 25,20 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 90 minutos, y después se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40 %-100 %/Hex) para proporcionar un racemato, que se purificó adicionalmente a través de separación por HPLC quiral para dar el compuesto 31b (0,26 g) en forma de un sólido de color blanco.

50

RMN ^1H (300 MHz, MeOH-*d*4) δ 7,80 (s, 1H), 4,60 (s, 6H), 4,10 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,20 (s, 1H), 3,15 (s, 2H), 1,50 - 1,70 (m, 5H), 1,20 (m, 1H) ppm.

TR LCMS = 2,8 (M+1) 262,0, (M-1) 260,1.

5 Formación de (1*R*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexano-1,2-diol (31c).

10 A una solución desoxigenada de 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,22 g, 0,51 mmol) y (1*R*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexano-1,2-diol, 31b, (0,08 g, 0,24 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se le añadieron carbonato sódico 2 M (0,45 ml de una solución 2 M, 0,894 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (34,5 mg, 0,030 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 15 minutos en el microondas. La reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de florisil. La solución se concentró para dar el producto en bruto y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM a MeOH al 20 %/DCM) para dar el compuesto 31c (0,11 g) en forma de un sólido de color rosa.

TR LCMS = 3,8 (M+1) 532,2, (M-1) 530,2.

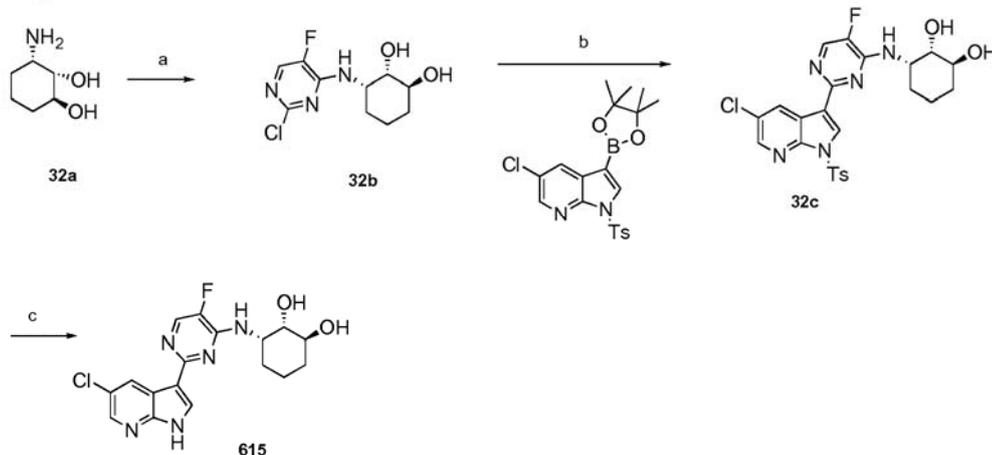
20 Formación de (1*R*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexano-1,2-diol (632).

25 A una solución de (1*R*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexano-1,2-diol, 31c, (0,11 g, 0,21 mmol) en THF se le añadió TBAF (0,23 g, 0,84 mmol). La reacción se maduró a temperatura ambiente 1 hora, se interrumpió con HCl 1 N (1 ml), y se purificó a través de cromatografía de fase inversa (MeCN al 5-70 %/H₂O con TFA al 0,1 %). El producto se desaló sobre un cartucho de bicarbonato SPE, se concentró a sequedad, y después se trituró en MeOH para proporcionar 18 mg del compuesto 632.

30 RMN ^1H (300 MHz, MeOH-*d*4) δ 8,42 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 1,75 (m, 5H), 1,50 (m, 1H) ppm.

TR LCMS = 3,0 (M+1) 378,2, (M-1) 376,0.

Esquema de referencia 32:



35 (a) 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, acetonitrilo, isopropanol, reflujo 1,5 horas. (b) 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃ 2 M, acetonitrilo, 120 °C microondas, 15 min, (c) TBAF, THF

Formación de (1*S*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino) ciclohexano-1,2-diol (32b).

40 El diol racémico de partida, 32a, (1*S*, 2*S*, 3*S*)-3-aminociclohexano-1,2-diol, se preparó siguiendo el procedimiento descrito en: Org. Bio. Chem. (2008) 6, 3751 y 3762, Davies, y col.

De acuerdo con el método para el compuesto 632, excepto el uso del racemato de diol 32a (0,07 g, 0,53 mmol), para dar el compuesto 32b (0,03 g, 0,11 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

45 RMN ^1H (300 MHz, MeOH-*d*4) δ 7,90 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,62 (s, 1H), 1,40 - 1,80 (m, 6H), 0,85 (m, 1H) ppm.

TR LCMS = 2,7 (M+1) 262,0.

Formación de (1*S*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexano-1,2-diol (32c).

De acuerdo con el método para el compuesto 31c, excepto el uso del compuesto 32b (0,03 g, 0,11 mmol), para dar el compuesto 32c (0,06 g, 0,11 mmol).

TR LCMS = 3,9 (M+1) 532,2, (M-1) 530,3.

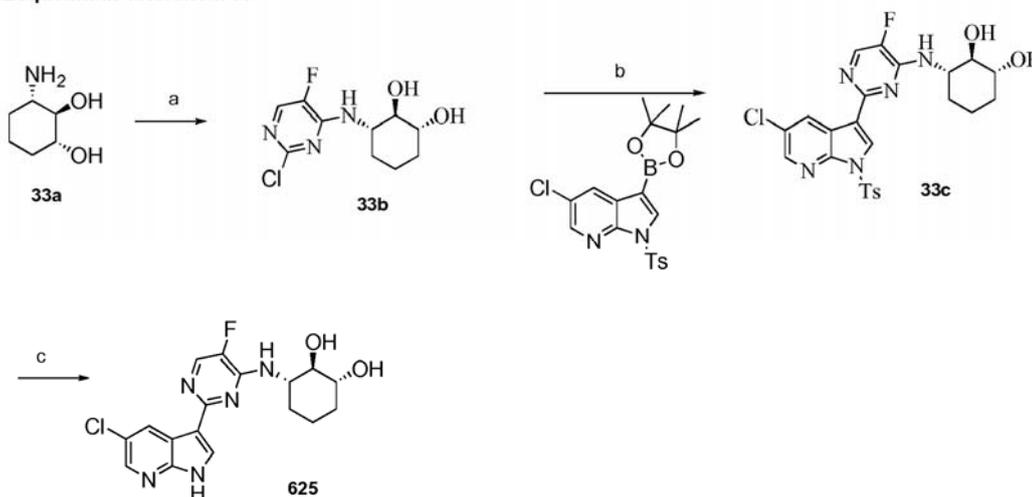
Formación de (1*S*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexano-1,2-diol (615).

De acuerdo con el método para el compuesto 624, excepto el uso del compuesto 32c (0,06 g, 0,11 mmol) para dar el compuesto 615 (0,015 g, 0,035 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (300 MHz, MeOH-*d*4) δ 8,83 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 4,00 (s a, 2H), 0,60 - 0,90 (m, 4H), 0,50 (m, 2H) ppm.

TR LCMS = 3,7 (M+1) 378,3, (M-1) 376,3.

Esquema de referencia 33



(a) 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, acetonitrilo, isopropanol, reflujo 1,5 horas. (b) 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃ 2 M, acetonitrilo, 120 °C microondas, 15 min, (c) TBAF, THF.

Formación de (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino) ciclohexano-1,2-diol (33b).

El diol racémico de partida, 33a, (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-aminociclohexano-1,2-diol, se preparó siguiendo el procedimiento descrito en: Org. Lett. (2009) 6, 1333, Davies, y col. De acuerdo con el método para el compuesto 632, excepto el uso del racemato de diol 33a (0,13 g, 1,01 mmol) para dar el compuesto 33b (0,14 g, 0,53 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (300 MHz, MeOH-*d*4) δ 7,90 (s, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,70 - 3,80 (m, 0,6H), 1,95 (s a, 2,5H), 1,70 (m, 1,6H), 1,30 - 1,60 (m, 5,4H) ppm; ¹³C-APT RMN (300 MHz, MeOH-*d*4) δ 148,6, 145,2, 140,0, 139,8, 78,9, 75,2, 55,4, 49,15 (m, MeOH-*d*4), 33,9, 31,9, 22,4 ppm.

TR LCMS = 2,4 (M+1) 262,0, (M-1) 260,1.

Formación de (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexano-1,2-diol (33c).

De acuerdo con el método para el compuesto 31c, excepto el uso del compuesto 33b (0,07 g, 0,26 mmol) para dar el compuesto 33c (0,008 g, 0,015 mmol). Se usó DME como disolvente, no acetonitrilo. TR LCMS = 4,2 (M+1) 532,3, (M-1) 530,3.

Formación de (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexano-1,2-diol (625).

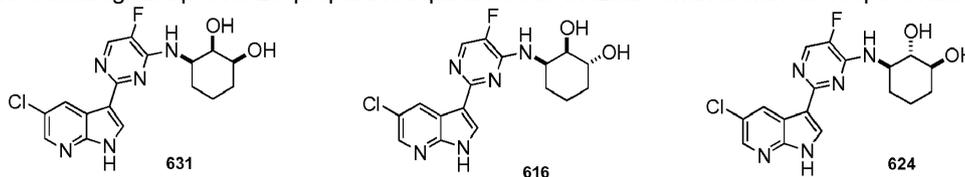
De acuerdo con el método para el compuesto 624, excepto el uso del compuesto 33c (0,008 g, 0,015 mmol) para dar

el compuesto 625 (0,005 g, 0,012 mmol).

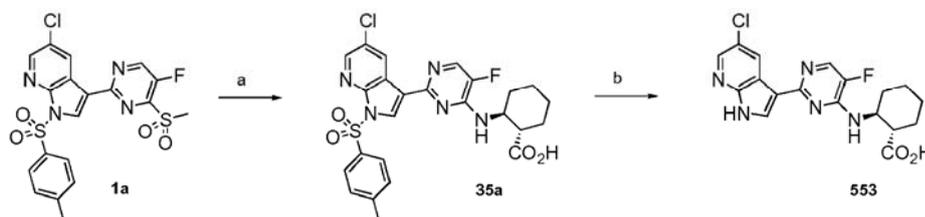
RMN ^1H (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8,80 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,95(m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,58 (m, 1H) ppm.

TR LCMS = 2,4 (M+1) 378,2, (M-1) 376,2.

Los siguientes compuestos, 631, 616 y 624, son enantiómeros de 632, 615 y 625 y pueden prepararse mediante aislamiento de cromatografía por HPLC preparativa quiral de sus mezclas enantioméricas respectivas.



Esquema de referencia 35



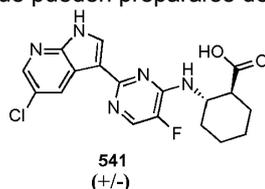
(a) ácido (1S, 2S)-2-amino-ciclohexanocarboxílico, $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$, Na_2CO_3 , THF- CH_3CN (3:1), 135 °C microondas; (b) LiOH 1 N, THF, microondas, 120 °C (c) HCl 4 N-dioxano, EtOH, 70 °C.

Formación de ácido (1S, 2S)-2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarboxílico (553).

Una mezcla de 5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilsulfonyl-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridina, 1a, (0,49 g, 1,05 mmol), ácido (1S,2S)-2-amino-ciclohexanocarboxílico (0,30 g, 2,10 mmol), Na_2CO_3 recientemente molido (0,22 g, 2,10 mmol), y $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,37 ml, 2,10 mmol) en THF (10 ml) y CH_3CN (2 ml) se calentaron en un recipiente cerrado herméticamente a 130 °C durante 30 minutos en irradiación con microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución de LiOH 1 N (3,1 ml, 3,1 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 10 minutos en irradiación con microondas. La mezcla se acidificó con HCl 1 N hasta un pH 2 en agitación vigorosa. El sólido recientemente formado se recogió por filtración al vacío. El sólido se lavó con pequeñas cantidades de agua y EtOAc. El sólido se secó al vacío para proporcionar el producto deseado.

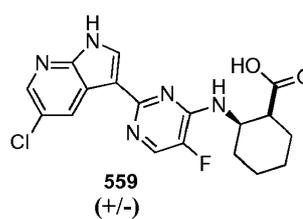
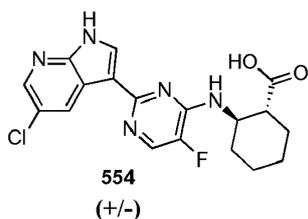
RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ 8,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 2H), 1,99 - 1,89 (m, 2H), 1,71 - 1,29 (m, 4H) ppm; TR LCMS = 2,0 min, (M+H) 390,4.

A continuación se describen otros análogos que pueden prepararse de la misma manera que 553:



Ácido *trans*-2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarboxílico (541)

TR LCMS = 2,4 min, (M+H) 390,5.



Ácido (1R, 2R)-2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarboxílico (554)

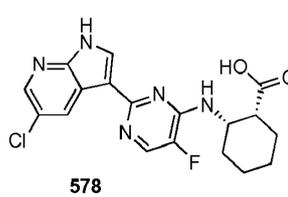
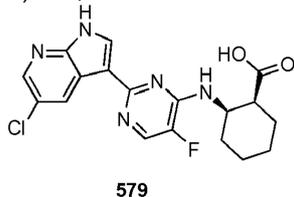
5 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,24 - 2,17 (m, 2H), 1,94 - 1,89 (m, 2H) y 1,74 - 1,36 (m, 4H) ppm.

TR LCMS = 2,3 min, (M+H) 390,4.

10 Ácido *cis*-2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarboxílico (559)

RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,38 - 8,35 (m, 2H), 8,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,70 - 4,62 (m, 1H), 3,25 - 3,17 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,14 - 1,80 (m, 4H) y 1,68 - 1,54 (m, 3H) ppm.

15 TR LCMS = 2,3 min, (M+H) 389,8.



Ácido (1S, 2R)-2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarboxílico (579)

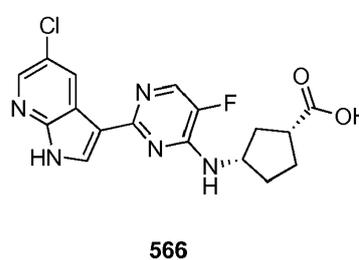
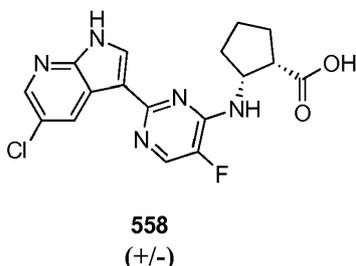
20 RMN ¹H (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 12,52 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 8,30 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,81 - 1,76 (m, 3H) y 1,51 (m, 3H) ppm.

TR LCMS = 2,9 min, (M+H) 390,4.

25 Ácido (1R, 2S)-2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarboxílico (578)

RMN ¹H (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 8,29 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,79 (m, 3H) y 1,51 (m, 3H) ppm.

30 TR LCMS = 2,8 min, (M+H) 390,4.



Ácido *Cis*-2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclopentanocarboxílico (558)

35 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,98 (dd, J = 7,2 Hz, 1H), 2,27 - 2,03 (m, 5H) y 1,86 - 1,76 (m, 1H) ppm.

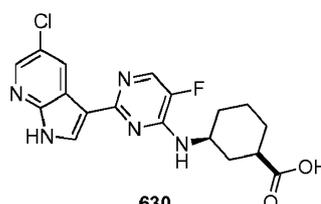
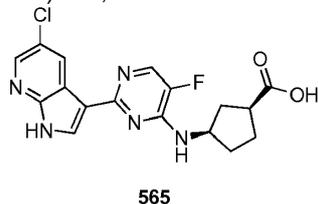
TR LCMS = 2,5 min, (M+H) 376,2.

40 Ácido (1R, 3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclopentanocarboxílico (566)

RMN ¹H (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 12,42 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (m, 2H), 8,22 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,56 - 4,49 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 8,4, 25,0 Hz, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 1H),

2,00 - 1,85 (m, 3H) y 1,81 - 1,70 (m, 1H) ppm.

TR LCMS = 2,3 min, (M+H) 376,4.



5 Ácido (1S,3R)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclopentanocarboxílico (565)

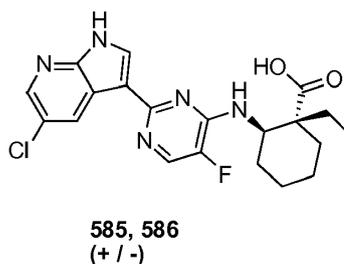
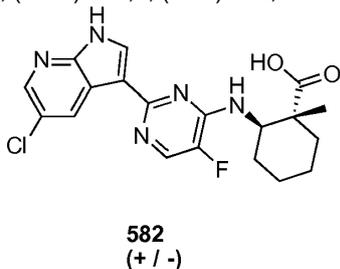
10 RMN ¹H (300 MHz, d6-DMSO) δ 12,48 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,35 - 8,31 (m, 2H), 8,26 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 1H), 2,87 (quint., *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,39 - 2,32 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 3H) y 1,82 - 1,70 (m, 1H) ppm.

TR LCMS = 2,4 min, (M+H) 376,4.

15 Ácido (1R, 3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarboxílico (630)

El compuesto 630 se preparó de la misma manera que el intermedio 18c, mediante la eliminación del grupo protector Cbz y la reacción con el intermedio 1a, seguido de la eliminación del grupo protector tosilo.

TR LCMS = 3,2 min, (M+H) 390,4, (M-H) 388,1.



20 Ácido *trans*-2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilciclohexanocarboxílico (582)

25 RMN ¹H (300,0 MHz, d6-DMSO) δ 12,46 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,32 - 8,28 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 2,26 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,68 - 1,59 (m, 3H), 1,36 (m, 2H) y 1,24 (s, 3H) ppm.

TR LCMS = 3,2 min, (M+H) 404,4.

30 Ácido *trans*-2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-etilciclohexanocarboxílico racémico (586)

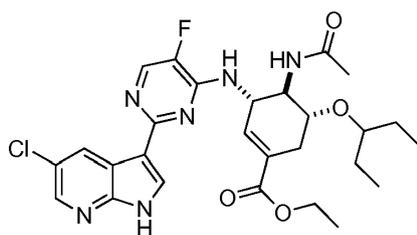
35 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,93 (s, 1H), 8,85 (m, 2H), 8,93 - 8,87 (m, 1H), 8,31 (dd, *J* = 4,5, 1,2 Hz, 2H), 8,31 (dd, *J* = 4,5, 1,2 Hz, 2H), 8,30 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,26 - 5,20 (m, 1H), 3,37 (dd, *J* = 3,3 Hz, 1,6, 2H), 3,33 (ddt, *J* = 6,6, 3,3, 1,6 Hz, 118H), 2,11 (dd, *J* = 8,0, 5,8 Hz, 2H), 1,80 (tdd, *J* = 21,2, 18,9, 11,6 Hz, 8H), 1,63 - 1,54 (m, 3H), 0,86 (c, *J* = 7,4 Hz, 4H) ppm.

TR LCMS = 2,9 min, (M+H) 418,4.

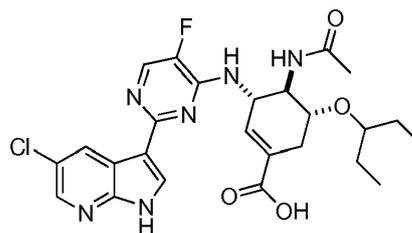
40 Ácido *cis*-2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-etilciclohexanocarboxílico racémico (585)

45 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,80 - 8,76 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,27 - 8,23 (m, 1H), 4,49 - 4,42 (m, 1H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,09 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 1,98 - 1,36 (m, 12H), 0,94 (dd, *J* = 11,3, 3,8 Hz, 3H) ppm.

TR LCMS = 3,2 min, (M+H) 418,4.



670



671

3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-4-etanamido-5-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de (3S, 4R, 5R)-etilo (670)

5 RMN H (300,0 MHz, MeOD) δ 8,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,84 - 4,80 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 3H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,59 - 1,51 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H) y 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm

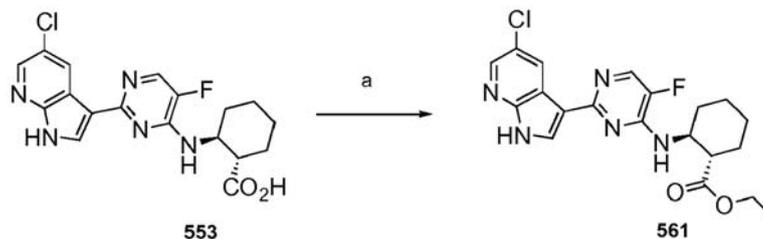
10 TR LCMS = 3,6 (M+1) 559,4.

Ácido (3S, 4R, 5R)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-4-etanamido-5-(pentan-3-iloxi)ciclohex-1-enocarboxílico (671)

15 RMN H (300,0 MHz, MeOD) δ 8,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,82 - 4,79 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 7,6, 10,1 Hz, 1H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 3,11 - 3,04 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,59 (m, 4H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H) y 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm

20 TR LCMS = 3,1 (M+1) 531,4.

Esquema de referencia 36



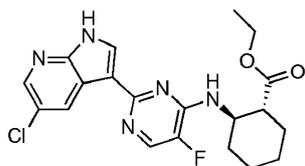
2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarboxilato de (1S, 2S)-etilo (561)

25 A una suspensión mixta de ácido (1S, 2S)-2-[[2-(5-cloro-1H-pirrolo[5,4-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexano-1-carboxílico, 553, (0,090 g, 0,231 mmol), en etanol (1,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió HCl (0,577 ml de una solución 4 M, 2,309 mmol). La solución se calentó a 50 °C. Después de 6 horas, la mezcla se basificó con NaOH 1 N y se añadió salmuera y la capa acuosa se extrajo repetidamente con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado.

30 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,95 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 2H), 1,89 - 1,32 (m, 7H) y 1,00 (m, 3H) ppm.

35 TR LCMS = 2,7 min, (M+H) 418,4.

Los siguientes compuestos también pueden prepararse de manera similar a la descrita en el Esquema 36.



560



575

2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarboxilato de (1*R*, 2*R*)-etilo (560)

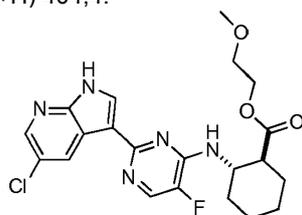
5 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,95 (s, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,96 - 3,92 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 2H), 1,89 - 1,35 (m, 7H) y 1,04 - 0,99 (m, 3H) ppm.

TR LCMS = 3,2 min, (M+H) 418,5.

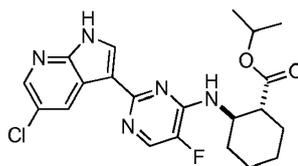
10 2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarboxilato de (1*S*, 2*S*)-metilo (575)

15 RMN ¹H (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8,76 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 2H), 1,63 - 1,40 (m, 3H) y 1,31 - 1,23 (m, 1H) ppm.

TR LCMS = 3,1 min, (M+H) 404,4.



574



568

20 2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarboxilato de (1*S*, 2*S*)-2-metoxietilo (574)

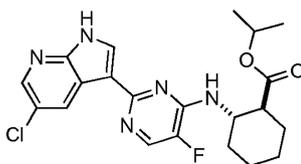
25 RMN ¹H (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,02 - 3,86 (m, 2H), 3,35 - 3,23 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,62 - 1,40 (m, 3H) y 1,27 (m, 1H) ppm.

TR LCMS = 3,0 min, (M+H) 448,4.

30 2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarboxilato de (1*R*, 2*R*)-isopropilo (568)

35 RMN ¹H (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8,80 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,72 (quint., *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,63 - 1,41 (m, 3H), 1,30 - 1,23 (m, 1H) y 0,93 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H) ppm.

TR LCMS = 3,08 min, (M+H) 432,46.



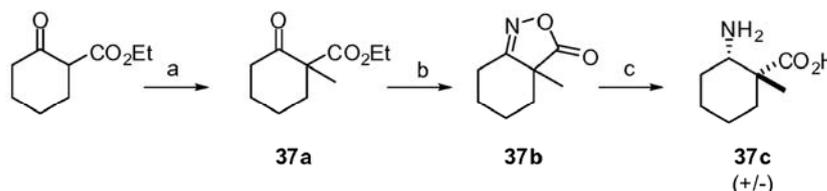
569

40 2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarboxilato de (1*S*, 2*S*)-isopropilo (569)

RMN ¹H (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,57 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 4H), 4,75 (td, *J* = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,83 - 1,76 (m, 2H), 1,57 - 1,42 (m, 3H), 1,32 - 1,24 (m, 1H) y 0,94 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H) ppm.

TR LCMS = 2,7 min, (M+H) 432,5.

Esquema de referencia 37:
Preparación de ácido *cis*-2-amino-2-metilciclohexanocarboxílico (37c)



(a) NaH, yodometano DMF (b) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, piridina, EtOH (c) Al (Hg), THF- H_2O (4:1).

5

Formación de 1-metil-2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (37a):

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en: Tetrahedron Letters (2005) 46, 681-685 y JCS, Perkin Trans 1(2000) 3277-3289.

10

Se aclaró dos veces hidruro sódico (1,48 g, 37,14 mmol, 60 % en aceite) con hexanos para retirar el aceite y se suspendió en DMF (57 ml) a 0 °C. Después, se añadió 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (5,40 ml, 33,76 mmol) durante 5 minutos. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se añadió MeI (2,21 ml, 35,45 mmol) durante 10 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después de 30 minutos, se diluyó con EtOAc (150 ml) y se inactivó con NH_4Cl saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x), se secó sobre MgSO_4 , se filtró a través de gel de sílice y se concentró para proporcionar el producto deseado (37a).

15

Formación de 3a-metil-4, 5, 6, 7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-3(3aH)-ona (37b):

20

A una mezcla de 1-metil-2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etilo, 37a, (2,05 g, 11,10 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,97 g, 13,96 mmol) y piridina (0,99 ml, 12,20 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante una noche. La solución se concentró al vacío y el material en bruto se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces más. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-35 %/hexanos) para proporcionar el producto deseado, 37b.

25

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,29 (td, $J = 13,3, 6,3$ Hz, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 2,07 - 2,03 (m, 1H), 1,84 - 1,79 (m, 1H), 1,76 - 1,56 (m, 2H), 1,54 - 1,42 (m, 1H) y 1,40 (s, 3H) ppm.

30

Formación de ácido *trans*-2-amino-1-metilciclohexanocarboxílico (37c):

A una solución de 3a-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2,1-benzoxazol-3-ona, 37b, (0,075 g, 0,490 mmol) en THF- H_2O (2,5 ml de una mezcla 4:1) a temperatura ambiente se le añadió una amalgama de Al(Hg) fresca. Se fusionó aluminio sumergiendo pequeñas tiras de papel de aluminio en una solución al 2 % de HgCl_2 , aclarando con agua y EtOH. Después de 1 hora, se añadieron 65 mg más de Al(Hg) y la mezcla se dejó en agitación durante una noche. La emulsión de color gris espeso que se formó se filtró a través de Celite y se aclaró con agua y THF. La solución transparente se concentró al vacío, se separó con metanol y THF para retirar el agua residual y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido vítreo como una mezcla de isómeros *trans* y *cis* (~9:1) con el isómero *trans* como el isómero predominante. El producto fue suficientemente puro para su uso en la siguiente reacción.

35

RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ 2,91 (dd, $J = 3,9, 11,9$ Hz, 1H), 2,25 (dd, $J = 1,9, 13,4$ Hz, 1H), 1,89 - 1,85 (m, 1H), 1,78 - 1,53 (m, 3H), 1,47 - 1,32 (m, 2H), 1,21 (s, 3H) y 1,09 - 0,99 (m, 1H) ppm.

40

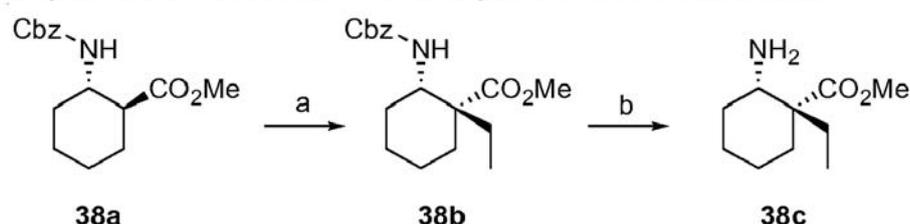
FIA (M+H) 158,1, (M-H) 156,2.

Formación de ácido 2-amino-1-etilciclohexanocarboxílico:

45

Este compuesto se preparó mediante los métodos que se han descrito anteriormente en forma de una mezcla inseparable de los isómeros *cis* y *trans* (70:30) y se usó sin purificación adicional.

50

Esquema de referencia 38**Preparación de ácidos *cis*-2-amino-1-alkil-ciclohexanocarboxílicos:**

(a) LDA, yodoetano, THF (b) H₂, Pd-C, MeOH

5 Un esquema alternativo para la preparación de ácido *cis*-2-amino-1-alkil-ciclohexanocarboxílico se ha ilustrado anteriormente. El método se describe en: (a) Nemoto, T.; Fukuyama, T.; Yamamoto, E.; Tamura, S.; Fukuda, T.; Matsumoto, T.; Akimoto, Y.; Hamada, Y. *Org. Lett.* 2007, 9 (5), 927-930, (b) Seebach, D; Estermann, H. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28 (27), 3103-3106.

10 2-(benciloxycarbonilamino)-1-etilciclohexanocarboxilato de (1*R*, 2*S*)-metilo (38b)

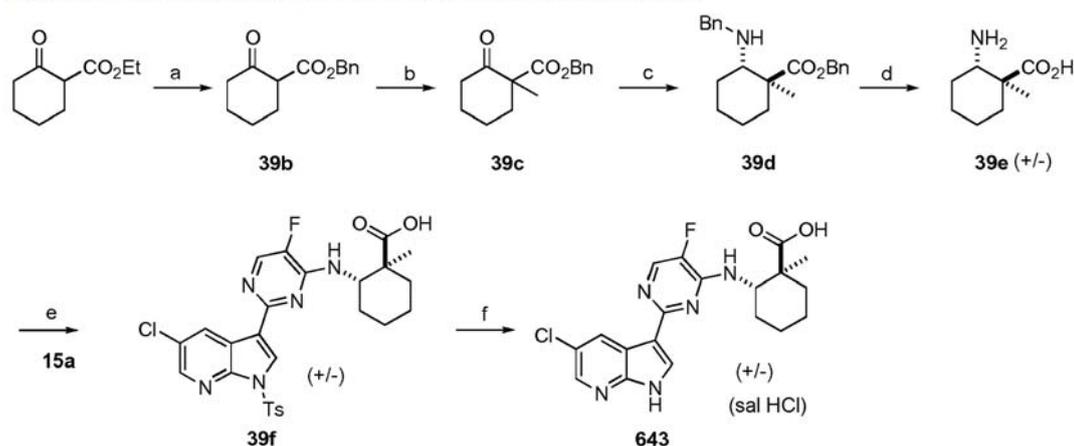
A una solución fría (-78 °C) de *N*-isopropilpropan-2-amina (0,77 ml, 5,49 mmol) en THF (7 ml) se le añadió, gota a gota, *n*-butil litio (3,43 ml de una solución 1,6 M, 5,49 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Después, se añadió una solución de (1*S*, 2*S*)-2-benciloxycarbonilaminociclohexanocarboxilato de metilo, 38a, (0,40 g, 1,37 mmol) en THF (2,5 ml) durante un periodo de 3 minutos. Después de 15 minutos, la mezcla se calentó ligeramente (-40 °C) durante 15 minutos y se enfrió de nuevo a -78 °C durante 10 minutos más. Después, se añadió yodoetano (0,86 g, 0,44 ml, 5,49 mmol), gota a gota durante 3-5 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a -78 °C durante 2 horas y se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con 5 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc (3 x), se lavó sucesivamente con HCl 1 N y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, AE al 0-20 %/Hex de elución en gradiente lento) proporcionó 275 mg (rendimiento del 63 %) del producto deseado (38b). La RMN indicó una relación diastereomérica de más de 10 con respecto a 1 (*cis* frente a *trans*).

25 RMN ¹H (300,0 MHz, MeOD) δ 7,35 - 7,28 (m, 5H), 6,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 12,5, 16,6 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,59 (td, *J* = 10,0, 4,6 Hz, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,76 - 1,29 (m, 9H) y 0,83 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) ppm.

2-amino-1-etilciclohexanocarboxilato de (1*R*, 2*S*)-metilo (38c)

30 Una solución de (1*R*, 2*S*)-2-benciloxycarbonilamino-1-etil-ciclohexanocarboxilato de metilo, 38b, (0,27 g, 0,85 mmol) en MeOH (7,5 ml) se purgó con nitrógeno y se añadió una cantidad catalítica de Pd (Pd al 5 % sobre carbón). La solución se puso en una atmósfera de H₂ y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la suspensión en solución de MeOH se filtró a través de Celite, y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (138 mg, rendimiento del 88 %). El material se diluyó en acetonitrilo y se concentró para retirar el metanol residual.

35 RMN ¹H (300,0 MHz, MeOD) δ 3,69 (s, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,07 - 2,01 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,71 - 1,27 (m, H), 1,64 (m, 2H), 1,56 - 1,27 (m, 5H) y 0,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H) ppm.

Esquema de referencia 39**Preparación de ácidos *trans*-2-amino-1-alkil-ciclohexanocarboxílicos:**

(a) Alcohol bencílico, tolueno, tamices de 4 angstrom, reflujo (b) NaH, MeI, DMF (c) bencilamina, TiCl₄, CH₂Cl₂, después NaCNBH₃, MeOH, 0 °C (d) H₂, Pd-C, MeOH (e) 5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridina, Na₂CO₃, THF/CH₃CN, irradiación por microondas a 135 °C (f) HCl, CH₃CN, dioxano, 80 °C.

5 En el esquema anterior se ha descrito un método general para la síntesis de ácidos *trans*-2-amino-1-alkil-ciclohexanocarboxílico.

2-Oxociclohexanocarboxilato de bencilo (39b)

10 Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos bibliográficos descritos en: Matsuo, J. y col. Tetrahedron: Asymmetry 2007, 18, 1906-1910.

15 1-Metil-2-oxociclohexanocarboxilato de bencilo (39c)

Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos bibliográficos descritos en: (a) Hayashi, Y.; Shoji, M.; Kishida, S. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 681-685, (Winfield, C. J.; Al-Mahrizy, Z.; Gravestock, M.; Bugg, T. D. H. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 3277.

20 2-(Bencilamino)-1-metilciclohexanocarboxilato de *trans*-bencilo (39d)-(trans racémico)

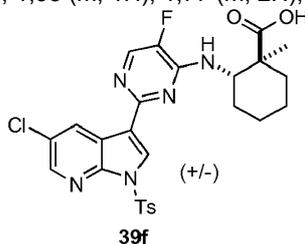
A una solución de 1-metil-2-oxo-ciclohexanocarboxilato de bencilo, 39c, (0,50 g, 2,03 mmol) y bencilamina (0,61 g, 0,63 ml, 5,75 mmol) en diclorometano (10,0 ml), se le añadió gota a gota TiCl₄ (1,93 ml de una solución 1 M, 1,93 mmol), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de NaBH₃CN (0,21 g, 3,34 mmol) en MeOH durante un periodo de 3 minutos. Después de 15 min, la solución se calentó a TA y se agitó durante 45 min más. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, se inactivó con 10 ml de NaOH 1 M. La mezcla se repartió con Et₂O y la capa acuosa se extrajo varias veces con Et₂O (2 x) y EtOAc (1 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución en gradiente EtOAc al 0-50 %-Hexanos) y el aislamiento del componente principal proporcionaron el producto deseado (320 mg) en forma de un isómero *trans* racémico individual.

RMN ¹H (300,0 MHz, MeOD) δ 7,34 - 7,16 (m, 10H), 5,07 (dd, *J* = 12,4, 31,2 Hz, 2H), 3,78 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,74 - 1,57 (m, 3H), 1,52 - 1,25 (m, 4H) y 1,20 (s, 3H) ppm.

35 Ácido *trans*-2-amino-1-metilciclohexanocarboxílico (39e)

A una solución de (1*S*, 2*S*)-2-(bencilamino)-1-etil-ciclohexanocarboxilato de *trans*-bencilo racémico, 39d, (0,32 g, 0,91 mmol) en MeOH (12,8 ml), se le añadió Pd (Pd al 5 % sobre carbono, 0,07 g). La solución se desgasificó y se puso en una atmósfera de H₂ de 50 PSI (344,74 kPa) (agitador Parr) durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se aclaró con MeOH. La concentración de las aguas madre seguido de azeótropo de acetonitrilo (2 x) para retirar el residual MeOH proporcionó el producto deseado (162 mg).

RMN ¹H (300,0 MHz, MeOD) δ 3,22 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,57 - 1,23 (m, 5H) y 1,17 (s, 3H) ppm.



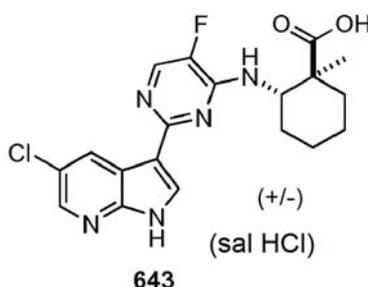
45 Ácido *trans*-2-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-1-metil-ciclohexanocarboxílico (39f)

50 En un recipiente cargado con 5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridina, 15a, (0,27 g, 0,58 mmol) y ácido *trans*-2-amino-1-metil-ciclohexanocarboxílico, 39e, (0,08 g, 0,47 mmol) y Na₂CO₃ recientemente molido (0,19 g, 1,75 mmol) se añadieron THF anhidro (4,5 ml) y CH₃CN (0,9 ml). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 135 °C durante 35 min (irradiación por microondas). El análisis por LC-MS indicó el consumo completo del material de partida. Después, la mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución agitada vigorosamente de HCl 1 N (13,5 ml). El pH de la solución final era de 1-2. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH al 0-10 %-diclorometano, elución en gradiente) proporcionó una espuma de color amarillo pegajosa, que se suspendió en acetonitrilo. La sonicación seguida de la evaporación del disolvente proporcionó un sólido

amorfo de color blanco (240 mg, rendimiento del 74 %) en forma de una mezcla racémica de *trans* estereoisómeros. MN ^1H (300,0 MHz, MeOD) δ 9,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,04 (dd, $J = 3,6, 9,5$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,83 - 1,59 (m, 7H), 1,29 (s, 3H) y 1,23 (m, 1H) ppm.

5

TR LCMS = 4,00 min, (M+H) 558,34.



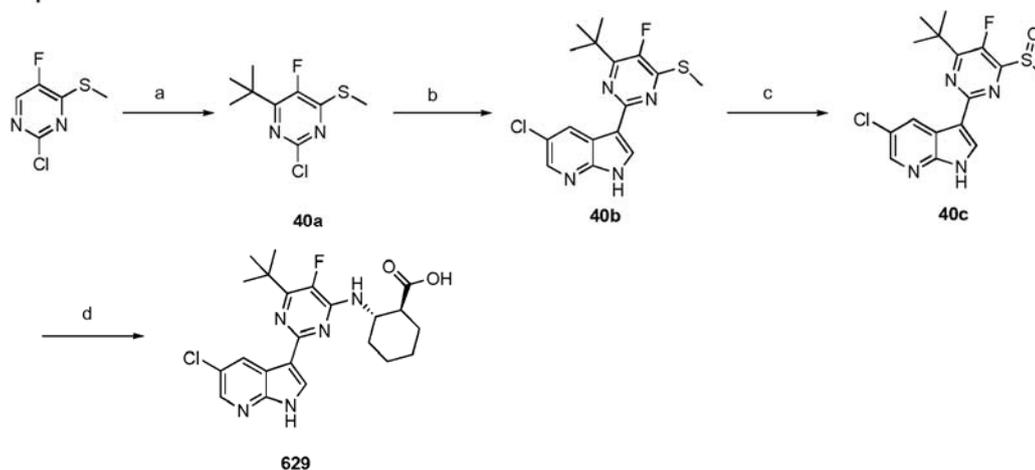
10 Ácido *trans*-2-[[2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-1-metil-ciclohexanocarboxílico (643)

15 A una suspensión de ácido *trans*-2-[[2-(5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-1-metil-ciclohexanocarboxílico racémico, 39f, (0,047 g, 0,084 mmol) en CH_3CN (2,35 ml) se le añadió HCl (1,26 ml de una solución 4 M, 5,05 mmol) en dioxano. La suspensión se convirtió en una solución transparente. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 2 horas tiempo durante el cual se formó una suspensión espesa. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más cantidad de CH_3CN y la mezcla se centrifugó. La capa orgánica se desechó y el sólido se trituró tres veces más con CH_3CN para proporcionar un sólido amorfo de color blanco en forma de una mezcla racémica de *trans* estereoisómeros.

20 RMN ^1H (300,0 MHz, MeOD) δ 8,98 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,26 - 5,22 (m, 1H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 1,87 - 1,82 (m, 4H), 1,68 - 1,59 (m, 3H) y 1,36 (s, 3H) ppm.

TR LCMS = 3,30 min, (M+H) 404,36.

Esquema de referencia 40



25 a) cloruro de *tert*-butilmagnesio; I_2 , Et_3N , THF, DME (b) 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, DME/ H_2O , Na_2CO_3 , tetraquis trifenilfosfinapaladio (0), 130 °C, microondas (c) mCPBA, CH_2Cl_2 (d) ácido (1S,2S)-2-aminociclohexanocarboxílico, Na_2CO_3 , THF- CH_3CN (3:1), 150 °C microondas.

30

Formación de 4-*tert*-butil-2-cloro-5-fluoro-6-(metiltio)pirimidina (40a)

35 A una solución fría (0 °C) de cloruro de *tert*-butilmagnesio (7,5 ml, solución 1 M en THF, 7,5 mmol) en THF (15 ml) se le añadió lentamente una solución de 2-cloro-5-fluoro-4-(metiltio)pirimidina (0,9 g, 5,0 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 1 hora, después se enfrió a 0 °C y se añadió trietilamina (0,7 ml, 5,0 mmol) seguido de la adición de una solución de yodo (1,3 g, 5,0 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadió agua (10 ml) para interrumpir la reacción y el pH se ajustó a 1 usando ácido clorhídrico 6 N. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con tiosulfato sódico acuoso y después salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para dar un

sólido de color pardo que se usó sin purificación adicional.

RMN ^1H (300,0 MHz, CDCl_3) δ 2,52 (s, 3H), 1,30 (s, 9H) ppm.

5 LCMS (M+1) 233,0.

Formación de 3-(*terc*-butil-5-fluoro-6-(metiltio)pirimidin-2-il)-5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (40b)

10 A una solución desgasificada de 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,22 g, 0,50 mmol), 4-*terc*-butil-2-cloro-5-fluoro-6-tiometoxipirimidina, 40a, (0,12 g, 0,50 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y Na_2CO_3 acuoso (0,75 ml de una solución 2 M, 1,5 mmol) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,03 g, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos más. La mezcla se calentó en un microondas a 150 °C durante 20 minutos. Se añadió acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0 %-100 %/hexanos) para proporcionar el producto deseado, 40b (47 mg).

15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,82 (a, 1H), 8,81 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 7,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,41 (s, 9H) ppm.

20 LCMS (M+1) 352,3.

Formación de 3-(*terc*-butil-5-fluoro-6-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (40c)

25 A la solución de 3-(*terc*-butil-5-fluoro-6-(metiltio)pirimidin-2-il)-5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 40b, (0,05 g, 0,11 mmol) en CH_2Cl_2 (3,4 ml) se le añadió mCPBA (0,02 g, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml) y una solución saturada de NaHCO_3 (5 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron de nuevo con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado que se usó sin purificación adicional.

30 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,93 (a, 1H), 8,79 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,47 (s, 9H) ppm.

35 LCMS (M+1) 368,3.

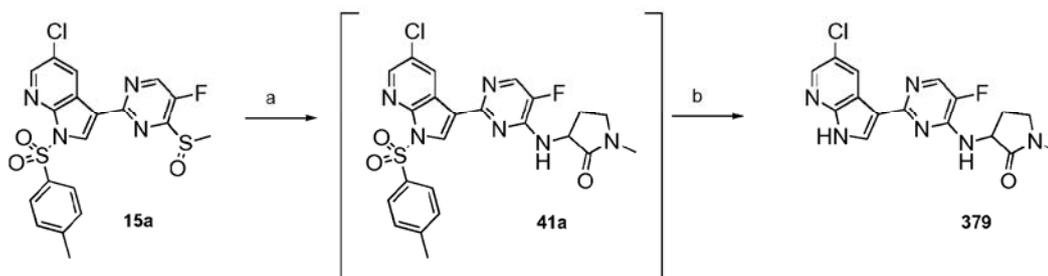
Formación de ácido (1*S*, 2*S*)-2-(6-*terc*-butil-2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarboxílico (629).

40 Una mezcla de 3-(*terc*-butil-5-fluoro-6-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 40c, (0,05 g, 0,14 mmol), ácido (1*S*, 2*S*)-2-amino-ciclohexanocarboxílico (0,04 g, 0,27 mmol), Na_2CO_3 recientemente molido (0,04 g, 0,41 mmol), e $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,37 ml, 0,27 mmol) en THF (1 ml) y CH_3CN (0,5 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 140 °C durante 30 minutos en irradiación con microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución de HCl 1 N (0,5 ml, 0,5 mmol) y la mezcla se concentró para dar un sólido de color amarillo, que se purificó por HPLC de fase inversa (metanol al 0 %-50 % en agua) para proporcionar el producto deseado, 629, en forma de un sólido de color blanquecino.

45 RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 12,26 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,39 (s, 9H) y 1,26 - 1,17 (m, 2H) ppm.

50 LCMS (M+1) 446,23.

Esquema de referencia 41



55 (b) 3-amino-1-metilpirrolidin-2-ona, DMA, 140 °C microondas; (b) i: LiOH, THF, microondas, 120 °C, o ii: NaOMe,

MeOH.

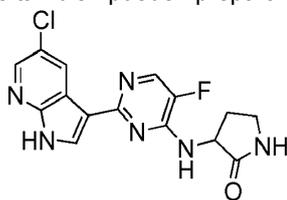
Formación de 3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilpirrolidin-2-ona (379)

5 Una solución de 5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridina, 15a, (0,060 g, 0,129 mmol) en DMA (0,5 ml) se trató con 3-amino-1-metilpirrolidin-2-ona (0,030 g, 0,258 mmol) y la reacción se calentó a 140 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se trató con 0,5 ml de NaOMe al 25 % en MeOH y se calentó a 50 °C durante 15 min. Después, la mezcla se repartió entre una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces más y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa. El producto aislado se filtró a través de una resina básica para retirar el TFA residual y proporcionó el producto deseado.

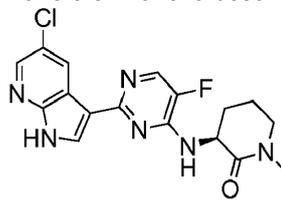
10 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,72 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 2H), 4,94 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,64 - 3,51 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,68 - 2,54 (m, 1H) y 2,37 - 2,23 (m, 1H) ppm.

15 TR LCMS = 2,3 min, (M+H) 361,3.

Los siguientes compuestos también pueden prepararse de una manera similar a la descrita en el Esquema 41.



380



397

20 3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona (380)

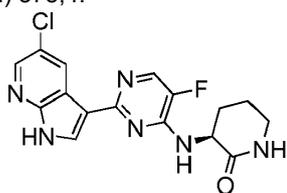
25 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,91 (dd, *J* = 8,7, 10,6 Hz, 1H), 3,61 - 3,46 (m, 2H), 2,68 - 2,58 (m, 2H) y 2,48 - 2,31 (m, 1H) ppm.

TR LCMS = 2,3 min, (M+H) 347,3.

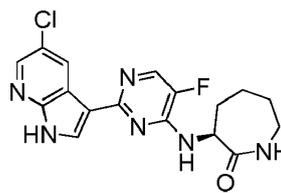
(S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilpiperidin-2-ona (397)

30 RMN ¹H (300,0 MHz, DMSO) δ 8,65 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,20 - 8,19 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,78 - 4,74 (m, 1H), 3,41 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,17 (MeOH), 2,89 (s, 3H), 2,50 (DMSO), 2,18 - 2,15 (m, 1H) y 1,99 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H) ppm.

TR LCMS = 2,2 min, (M+H) 375,4.



416



417

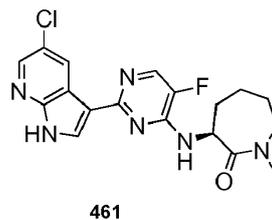
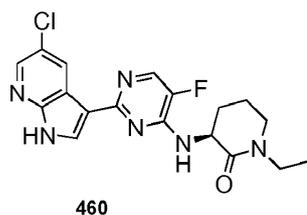
35 (S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-2-ona (416)

40 TR LCMS = 1,6 min, (M+H) 361,3.

(S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)azepan-2-ona (417)

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,33 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (t, *J* = 3,7 Hz, 2H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,86 (dd, *J* = 6,3, 10,5 Hz, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 2,13 - 1,85 (m, 4H), 1,66-1,52 (m, 1H) y 1,40 - 1,20 (m, 1H) ppm.

TR LCMS = 1,7 min, (M+H) 375,4.

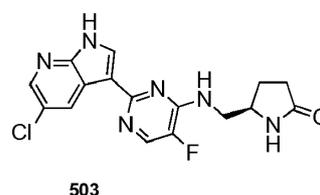
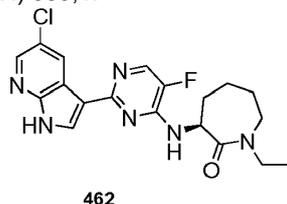


(S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-etilpiperidin-2-ona (460)

5 TR LCMS = 2,0 min, (M+H) 389,1.

(S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilazepan-2-ona (461)

TR LCMS = 2,0 min, (M+H) 389,1.



10

(S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-etilazepan-2-ona (462)

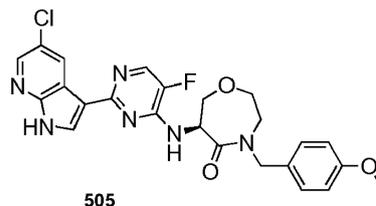
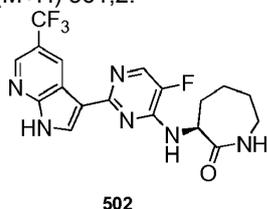
15 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 8,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,28 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,98 (dd, J = 6,9, 10,7 Hz, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,84 (dd, J = 11,4, 15,5 Hz, 1H), 3,49 - 3,17 (m, 5H), 2,08 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,95 - 1,88 (m, 3H), 1,65 - 1,58 (m, 1H), 1,42 (m, 1H) y 1,04 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ppm.

20

TR LCMS = 3,3 min, (M+H) 403,4.

(R)-5-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)pirrolidin-2-ona (503)

TR LCMS = 2,2 min, (M+H) 361,2.



25

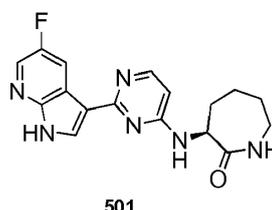
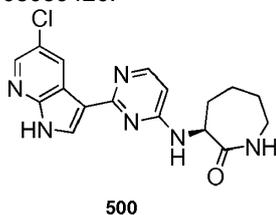
(S)-3-(5-fluoro-2-(5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)azepan-2-ona (502).

TR LCMS = 2,3 min, (M+H) 409.

30 (S)-6-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxibencil)-1,4-oxazepan-5-ona (505)

TR LCMS = 3,1 min, (M+H) 497,7.

35 La amina de partida para este compuesto se preparó siguiendo procedimientos establecidos como se describe en: Blizzard, Timothy A.; Chen, Helen Y.; Wu, Jane Yang; Kim, Seongkon; Ha, Sookhee; Mortko, Christopher J.; Variankaval, Narayan; Chiu, Anna. *7-exo-2,6-Diazabicyclo[3.2.0]heptane-6-sulfonic acid derivatives as β -lactamase inhibitors and their preparation pharmaceutical compositions and use in the treatment of bacterial infections*. Sol. Int. PCT (2008), 101pp. WO2008039420.

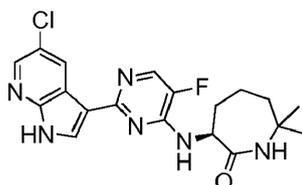


(S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)azepan-2-ona (500).

TR LCMS = 1,6 min, (M+H) 357,6.

5 (S)-3-(2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)azepan-2-ona (501)

TR LCMS = 1,6 min, (M+H) 341,4.



504

3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7,7-dimetilazepan-2-ona (504)

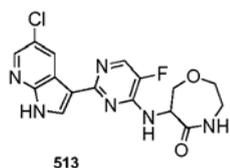
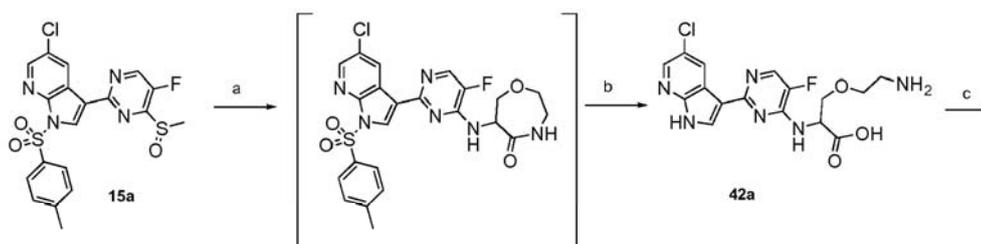
10

TR LCMS = 3,2 min, (M+H) 403,6.

La amina para este compuesto se preparó siguiendo procedimientos como se describe en: J. A. Robl, E. Sieber-McMaster, R. Sulsky Synthetic routes for the generation of 7,7-dialkyl-2-azepinones. Tetrahedron Letters (1996), 37(50), 8985-8988

15

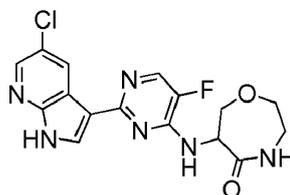
Esquema de referencia 42



513

(a) 3-amino-1-metilpirrolidin-2-ona, DMA, 140 °C microondas; (b) LiOH, THF, microondas, 120 °C (c) EDCI, HOAt, ¹Pr₂NEt, DCM-DMF (2:1).

20



513

6-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1,4-oxazepan-5-ona (513)

25 Una mezcla de 5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilsulfonil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridina, 15a, (0,17 g, 0,36 mmol) y (6S)-6-amino-1,4-oxazepan-5-ona (0,06 g, 0,43 mmol) en DMF (2 ml) con ¹Pr₂NEt (0,10 ml, 0,57 mmol) se calentó a 90 °C. Después de 1 hora, la temperatura se elevó a 100 °C. Después de 24 horas, la mezcla se calentó a 140 °C durante 15 min (microondas). La mezcla se repartió entre agua y EtOAc y la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces más. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío.

30

El material en bruto resultante (0,16 g) se trató con LiOH (solución 1 N, 1 ml) en THF (3 ml) durante una noche. El análisis por LC-MS indica la hidrólisis de amida junto con detosilación. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar un producto semipuro (23 mg). Este material se sometió a condiciones de ciclación sin purificación adicional.

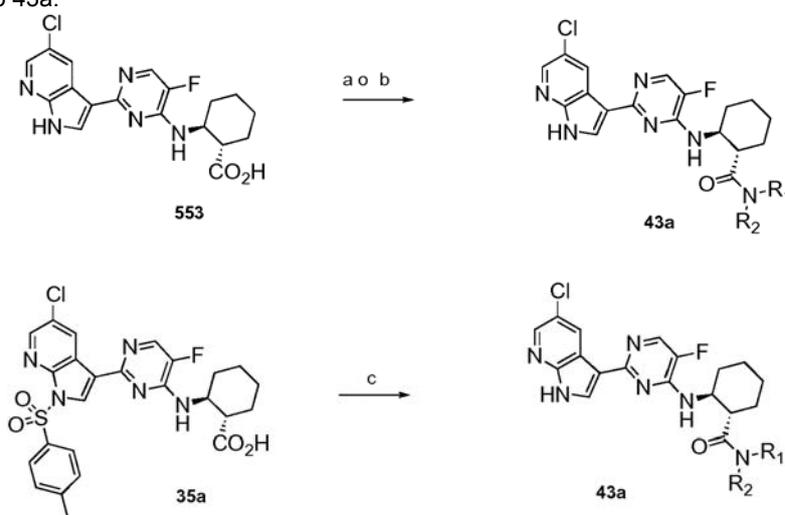
35

En un matraz se cargó con el material en bruto (0,020 g, 0,051 mmol), EDCI (0,010 g, 0,056 mmol) y HOAt (0,002 g, 0,015 mmol) y DCM (1 ml) se le añadieron $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,018 ml, 0,100 mmol) y DMF (0,5 ml). Después de 1 hora, se añadió más cantidad de EDCI (0,7 equiv.). Después de 3,5 horas, la reacción estaba completa y la mezcla se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa seguido de la eliminación de sal TFA por filtración a través de una resina básica proporcionó el producto deseado: TR LCMS = 1,9 min, (M+H) 377,5.

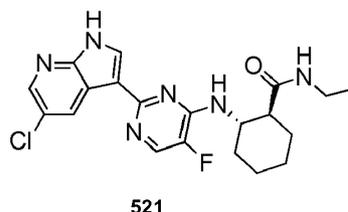
La amina de partida para este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos establecidos como se describe en: J. A. Robl, E. Sieber-McMaster, R. Sulsky Synthetic routes for the generation of 7,7-dialkyl-2-azepinones. Tetrahedron Letters (1996), 37(50), 8985-8988.

Esquema de Referencia 43

Los siguientes son procedimientos generales para la conversión de los ácido ciclohexano carboxílicos, 553 o 35a, en carboxamidas del tipo 43a:



(a) Amina, HATU, DMF (b) BOC_2O , $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}$, piridina, DMF; (c) i: Amina, HATU, DMF; después ii. 1 N LiOH.

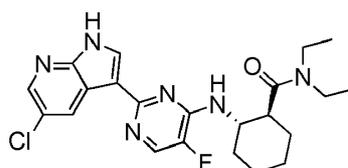


Formación de (1*S*, 2*S*)-2-[(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-*N*-etilciclohexanocarboxamida (521)

A una mezcla de ácido (1*S*, 2*S*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[5,4-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexano-1-carboxílico, 553, (0,049 g, 0,126 mmol) y HATU (0,056 g, 0,147 mmol) en DMF (1,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió etilamina (0,189 ml de una solución 2 M, 0,377 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que todo el material de partida se ha convertido según se determinó por HPLC. Después de 45 minutos, la mezcla se repartió entre K_2CO_3 acuoso y EtOAc y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El análisis por HPLC preparativa proporcionó el producto deseado en forma de la sal TFA, que se convirtió en el compuesto de partida por elución a través de un cartucho básico de PSA con MeOH seguido de concentración al vacío. (14 mg, rendimiento del 30 %).

RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ 8,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,53 (ddd, $J = 7,1, 11,1$ Hz, 1H), 3,15 - 3,02 (m, 2H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,30 - 2,26 (m, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 3H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 2H) y 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H) ppm.

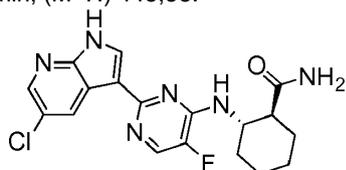
TR LCMS = 2,0 min, (M+H) 417,5.



520

(1S, 2S)-2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-N,N-dietilciclohexanocarboxamida

5 TR LCMS = 2,26 min, (M+H) 445,58.

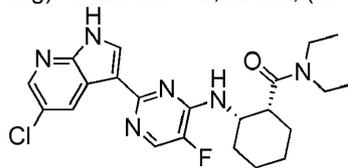
544
(+ / -)543
(+ / -)

Formación de *Cis*-2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarboxamida (544) y *Cis*-2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (543)

10 A una mezcla de ácido *cis*-2-[[2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexanocarboxílico, 554, (0,30 g, 0,77 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió piridina (0,61 g, 0,62 ml, 7,70 mmol) seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,50 g, 2,31 mmol), y NH₄CO₃H (0,33 g, 4,22 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El análisis por LC-MS indicó la presencia de la amina primaria deseada, así como el producto de *N,N*-dimetilamida. Una alícuota de 1 ml de la solución de reacción se acidificó con HOAc y se diluyó con DMSO. La cromatografía por HPLC preparativa proporcionó pequeñas cantidades de ambos productos.

15 Amida primaria, 544, mezcla racémica - (8,6 mg): TR LCMS = 1,94 min, (M+H) 389,42.

20 Dimetilamida, 543, mezcla racémica - (3,7 mg): TR LCMS = 2,52 min, (M+H) 417,44.



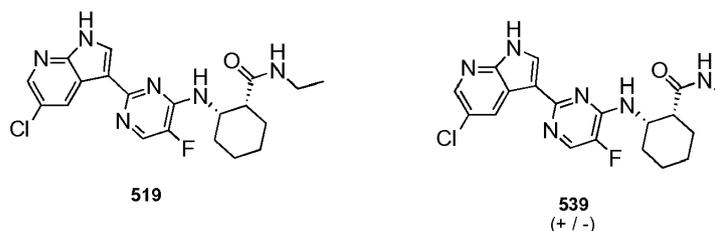
518

25 Formación de (1R, 2S)-2-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-N,N-dietilciclohexanocarboxamida (518)

30 A una mezcla de ácido (1R, 2S)-2-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexano-1-carboxílico (0,050 g, 0,092 mmol), y HATU (0,045 g, 0,120 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió *N,N*-dietilamina (0,138 ml de una solución 2 M, 0,280 mmol). Cuando la reacción pareció completa según se determinó por HPLC, se añadió LiOH (0,4 ml de una solución 1 M, 0,4 mmol) en agua. Después de 6 horas, se añadió de nuevo LiOH (0,4 ml de 1 M, 0,4 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se añadió K₂CO₃ acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x) Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se filtraron y se concentraron al vacío. El análisis por HPLC preparativa proporcionó el producto deseado en forma de la sal TFA que se convirtió en la sal HCl por tratamiento con HCl en MeOH seguido de la evaporación de los disolventes (12,9 mg, rendimiento del 28 %).

35 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,67 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,75 - 4,73 (m, 1H), 3,74 - 3,58 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 1,96 - 1,76 (m, 4H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) y 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm.

40 TR LCMS = 3,3 min, (M+H) 445,6.



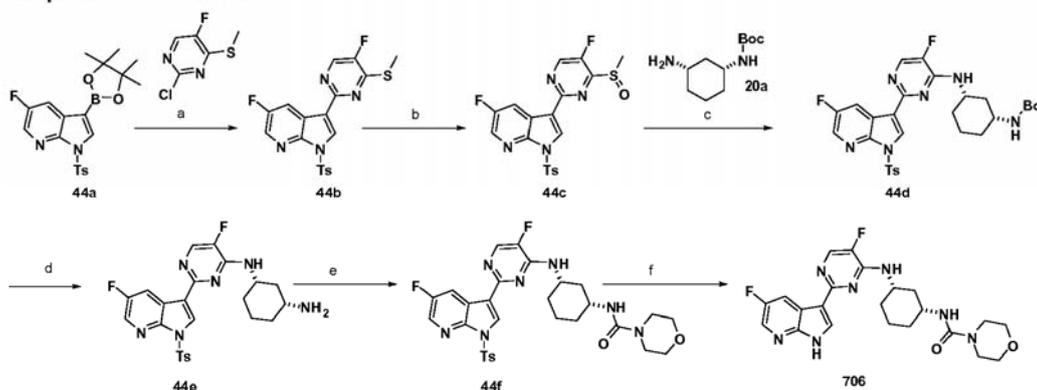
(1*R*, 2*S*)-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-*N*-etilciclohexanocarboxamida (519)

5 TR LCMS = 2,95 min, (M+H) 417,5.

Cis-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-*N*-metilciclohexanocarboxamida (539) - mezcla racémica

10 TR LCMS = 2,13 min, (M+H) 403,44.

Esquema de referencia 44



(a) Pd(PPh₃)₄, carbonato sódico, DME/agua, reflujo (b) ácido meta-cloroperbenzoico, diclorometano, ta. (c) 20a, tetrahidrofurano, 50 °C (d) ácido trifluoroacético, diclorometano, ta. (e) cloruro de morfolina-4-carbonilo, dimetilformamida, ta (f) metóxido sódico, metanol, ta.

15

Formación de 5-fluoro-3-[5-fluoro-4-(metiltio)pirimidin-2-il]-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina (44b)

20 Se disolvieron 2-cloro-5-fluoro-4-metilsulfanil-pirimidina (34,1 g, 191,0 mmol), 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-*b*]piridina, 44a, (53,0 g, 127,3 mmol) y Na₂CO₃ (40,5 g, 381,9 mmol) en una mezcla de DME (795 ml) y agua (159 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 20 minutos y se trató con Pd(PPh₃)₄ (7,4 g, 6,6 mmol). Después de la purga con nitrógeno durante 20 minutos más, la reacción se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (600 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y acetonitrilo y se secó a 50 °C para proporcionar 48,2 g de 5-fluoro-3-[5-fluoro-4-(metiltio)pirimidin-2-il]-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina en forma de un sólido de color blanco.

25

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,70 - 8,58 (m, 2H), 8,54 - 8,41 (m, 2H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

30

Formación de 5-fluoro-3-[5-fluoro-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il]-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina (44c)

35 Se disolvió 5-fluoro-3-[5-fluoro-4-(metiltio)pirimidin-2-il]-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina, 44b, (48,2 g, 111,5 mmol) en diclorometano (2,3 l) y se trató en porciones con *m*-CPBA (27,5 g, 122,6 mmol) manteniendo al mismo tiempo la temperatura por debajo de 20 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se trató con otra porción de *m*-CPBA (1,9 g) y se agitó durante una hora más. La mezcla de reacción se lavó con K₂CO₃ acuoso al 12 % (2 x 1,0 l) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 50 g de 5-fluoro-3-[5-fluoro-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il]-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina en forma de un sólido de color amarillo.

40

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,11 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,65 (dd, *J* = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J* = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Formación de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-

il]amino]ciclohexil] carbamato de *tert*-butilo (44d)

Se disolvieron 5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-*b*]piridina, 44c, (5,9 g, 10,5 mmol) y *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-aminociclohexil]carbamato de *tert*-butilo (3 g, 12,60 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo soportado por Celite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 20-80 %/hexanos para proporcionar 3,7 g de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo.

5
10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 8,46 - 8,41 (m, 1H), 8,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,29 - 4,01 (m, 1H), 3,64 (s, 1H), 2,47 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,08 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,91 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,30 - 1,03 (m, 4H).

15 Formación de (1*S*, 3*R*)-*N*1-[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina (44e)

20 Se disolvió *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo, 44d, (3,7 g, 6,2 mmol) en diclorometano (105 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (31 ml). Después de 5 minutos, los volátiles se evaporaron a presión reducida, y el residuo resultante se trató con NaOH 1 N (75 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó al vacío para proporcionar 2,7 g de (1*S*, 3*R*)-*N*1-[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,56 (dd, *J* = 8,0, 3,9 Hz, 2H), 8,35 - 8,26 (m, 1H), 8,12 (dd, *J* = 10,3, 6,1 Hz, 3H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,36 - 4,21 (m, 1H), 3,28 - 3,13 (m, 1H), 2,48 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,25 - 1,97 (m, *J* = 17,3, 10,6, 4,1 Hz, 4H), 1,76 - 1,28 (m, 3H).

30 Formación de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]ciclohexil] morfolina-4-carboxamida (44f)

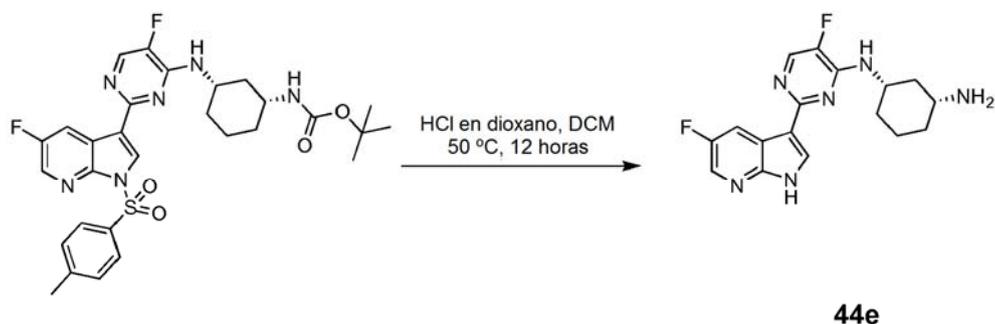
35 Se disolvió (1*S*, 3*R*)-*N*1-[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina, 44e, (2,3 g, 4,6 mmol) en DMF (50 ml) y se trató con morfolina-4-carbonilo cloruro (2,1 g, 13,8 mmol) y DIPEA (4,2 g, 5,6 ml, 32,3 mmol). Después de una hora, la solución resultante se diluyó con agua (400 ml) y se agitó durante dos horas más. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x 50 ml) y se secó para proporcionar el producto en bruto. Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de 40 g usando EtOAc/DCM al 20-100 %, para proporcionar 2,0 g de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]morfolina-4-carboxamida en forma de un sólido de color blanco.

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,53 - 8,43 (m, *J* = 11,9, 2,7 Hz, 3H), 8,22 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,05 (s, *J* = 19,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 4H), 3,27 - 3,18 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,12 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,99 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 1,83 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 1,53 - 1,11 (m, *J* = 32,3, 22,8, 10,9 Hz, 4H).

45 Formación de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]morfolina-4-carboxamida (706)

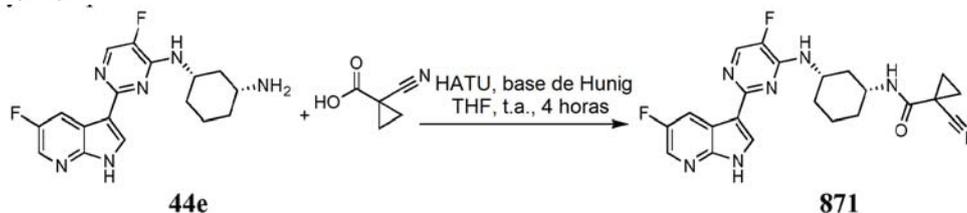
50 Se suspendió *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]morfolina-4-carboxamida, 44f, (2,0 g, 3,2 mmol) en metanol (50 ml) y se trató con metóxido sódico al 25 % en metanol (19,9 ml, 92,3 mmol). Después de agitar durante 1 hora, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice sobre una columna de 40 g, usando DCM/MeOH al 1-6 %. Las fracciones purificadas se trataron con HCl 2 N en éter y se concentraron para proporcionar 1,5 g de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]morfolina-4-carboxamida en forma de un sólido de color blanco.

55



Formación de (1*S*,3*R*)-*N*1-(2-fluoro-5-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)fenil)ciclohexano-1,3-diamina (44e)

- 5 A una solución de (1*R*, 3*S*)-3-(2-fluoro-5-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo-[2,3-*b*]piridin-3-il)fenilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo, 44d, (0,65 g, 1,09 mmol) en cloruro de metileno (22 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (2,71 ml de una solución 4 M en 1,4-dioxano, 10,86 mmol). La reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, produciendo un sólido de color amarillo. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 25-50%/hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 350 mg de 44e en forma de un polvo de color amarillo.

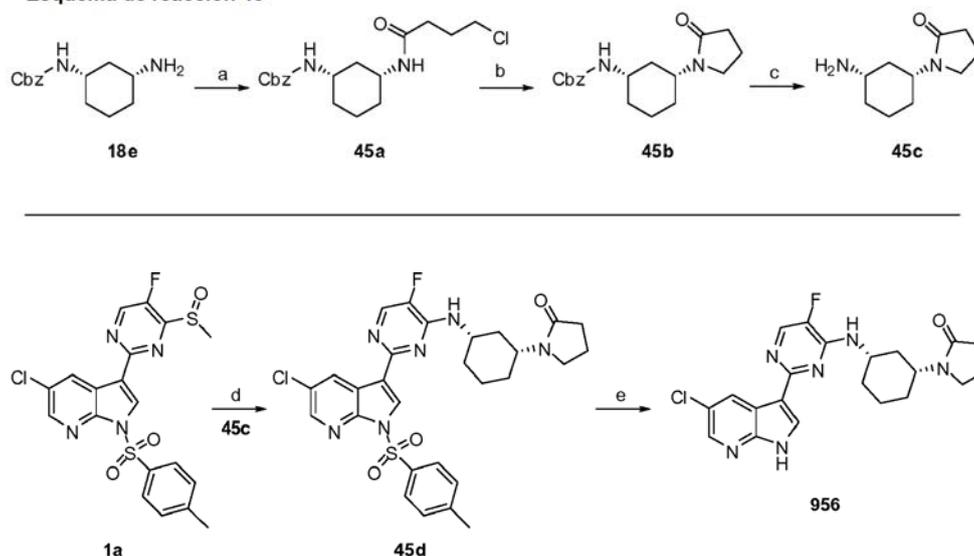


- 15 Síntesis de 1-ciano-*N*-((1*R*, 3*S*)-3-(2-fluoro-5-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)fenilamino)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida (871)

- 20 A una solución de ácido 1-ciano-1-ciclopropano-carboxílico (0,058 g, 0,527 mmol) en THF a temperatura ambiente se le añadió HATU (0,200 g, 0,527 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,334 ml, 1,91 mmol). La solución se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió (1*S*, 3*R*)-*N*1-(2-fluoro-5-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)fenil)ciclohexano-1,3-diamina, 44e, (0,200 g, 0,584 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30-60%/hexanos) para dar 80 mg de 871 en forma de un sólido de color blanquecino.

- 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,80 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,80 (s, 1H), 2,17 - 1,94 (m, 2H), 1,90 - 1,71 (m, 2H), 1,71 - 1,06 (m, 8H).

Esquema de reacción 45



(a) cloruro de 4-clorobutanoilo, Et₃N, CH₂Cl₂; (b) KOtBu, THF; (c) H₂, Pd-C, MeOH; (d) 45c, Na₂CO₃, THF-CH₃CN, 135 °C; (e) HCl 4 M, dioxano-CH₃CN.

Formación de (1S, 3R)-3-(4-clorobutanamido)ciclohexilcarbamato de bencilo (45a)

A una suspensión agitada de *N*-[(1S, 3R)-3-aminociclohexil]carbamato de bencilo, 18e, (0,97 g, 3,41 mmol) en CH₂Cl₂ (34 ml), se le añadió Et₃N (1,00 ml, 7,15 mmol), seguido de cloruro de 4-clorobutanoilo (0,40 ml, 3,58 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con HCl 1 N (2 x), NaOH 1 N (2 x), y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar 1,07 g del producto deseado.

RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 7,33 - 7,26 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 3,73 - 3,65 (m, 1H), 3,56 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,44 (dc, *J* = 3,9, 15,6 Hz, 1H), 2,33 - 2,28 (m, 2H), 2,11-1,97 (m, 3H), 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,45 - 1,28 (m, 1H) y 1,18 - 1,02 (m, 3H) ppm.

Formación de (1S, 3R)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexilcarbamato de bencilo (45b)

A una suspensión de (1S, 3R)-3-(4-clorobutanamido)ciclohexilcarbamato de bencilo, 45a, (0,21 g, 0,58 mmol) en THF (8,2 ml) se le añadió *tert*-butóxido potásico (0,08 g, 0,69 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 25 h, la mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con Et₂O (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de EtOAc al 0-100 %-hexanos) proporcionó una única fracción que consiste en el producto deseado y una pequeña cantidad de material de partida (168 mg). Este material se sometió inmediatamente a condiciones de desprotección.

RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 7,33 - 7,27 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 3,95 - 3,88 (m, 1H), 3,58 - 3,38 (m, 3H), 2,38 - 2,28 (m, 2H), 2,11 - 1,76 (m, 6H), 1,63 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 1,46-1,34 (m, 3H) y 1,21 - 1,06 (m, 2H) ppm.

Formación de 1-((1R, 3S)-3-aminociclohexil)pirrolidin-2-ona (45c)

Una solución desgasificada de (1S, 3R)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexilcarbamato de bencilo, 45b, (0,165 g, 0,522 mmol) y Pd sobre C (10 % húmedo, Degussa, 0,050 g, 0,024 mmol) en MeOH (15 ml) se puso en una atmósfera de H₂ (globo). Después de 105 min, el análisis por TLC (MeOH al 10 %-DCM) indicó el consumo completo de material de partida. El H₂ se retiró y la solución se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se destiló azeotrópicamente con CH₃CN (2 x) para retirar cualquier MeOH residual y proporcionó el producto deseado (96 mg): FIA (M + H⁺) 183,27

Formación de 1-((1R, 3S)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (45d)

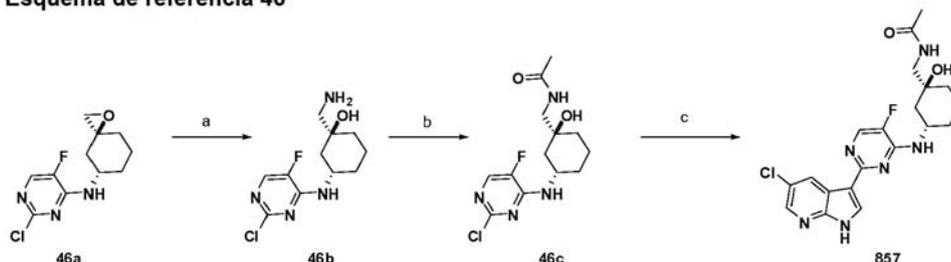
Una mezcla de 5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilsulfonil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 1a, (0,14 g, 0,29 mmol) y 1-((1R, 3S)-3-aminociclohexil)pirrolidin-2-ona, 45c, (0,10 g, 0,53 mmol) y Na₂CO₃ molido recientemente (0,09 g, 0,88 mmol), en THF (2,25 ml) y CH₃CN (0,45 ml) y calor a 135 °C durante 30 min. La mezcla se vertió lentamente en 15 ml de HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (5 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de MeOH al 0-20 %-CH₂Cl₂) proporcionó el producto final en forma de un residuo pegajoso. La trituración con CH₃CN proporcionó un polvo de color blanquecino (105 mg) que era impuro, pero que se recogió directamente en la etapa de desprotección final. LC/MS T_r = 3,90 min, (M+H) 589,49.

Formación de 1-((1R, 3S)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (956)

Una mezcla de 1-((1R, 3S)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona parcialmente purificada, 45d, (0,105 g, 0,180 mmol) en CH₃CN (5 ml) se trató con HCl (2 ml de 4 M, 8,00 mmol) en dioxano a 70 °C. Después de 2 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadió CH₃CN y el sólido que precipitó se trituró con más CH₃CN (3 x). El análisis por HPLC preparativa proporcionó el producto deseado en forma de la sal HCl (35 mg).

RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,72 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,54 - 4,47 (m, 1H), 4,13 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 2H), 2,42 - 2,36 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 4H), 1,90 - 1,59 (m, 4H) y 1,53 - 1,43 (m, 1H) ppm; LC/MS TR = 3,15 min, (M+H) 429,53.

Esquema de referencia 46



(a) hidróxido de amonio al 30 %, agua, 50 °C (b) Cloruro de acetilo, diisopropiletilamina, diclorometano, ta. (c) 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, Pd(PPh₃)₄, carbonato sódico 2 M, acetonitrilo, 130 °C, microondas

Formación de (1S, 3S)-1-(aminometil)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanol (46b)

Se disolvió 2-cloro-5-fluoro-N-[(1S, 3S)-1-oxaspiro[2,5]octan-5-il]pirimidin-4-amina, 46a, (0,19 g, 0,73 mmol) en agua (75 ml) y se trató con hidróxido de amonio al 30 % (10 ml, 86,0 mmol) . La suspensión se calentó a 50 °C durante 5 h y después se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se evaporaron a presión reducida, y el residuo, (1S, 3S)-1-(aminometil)-3-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)ciclohexanol, se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Formación de N-[(1S, 3S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil]metil]acetamida (46c)

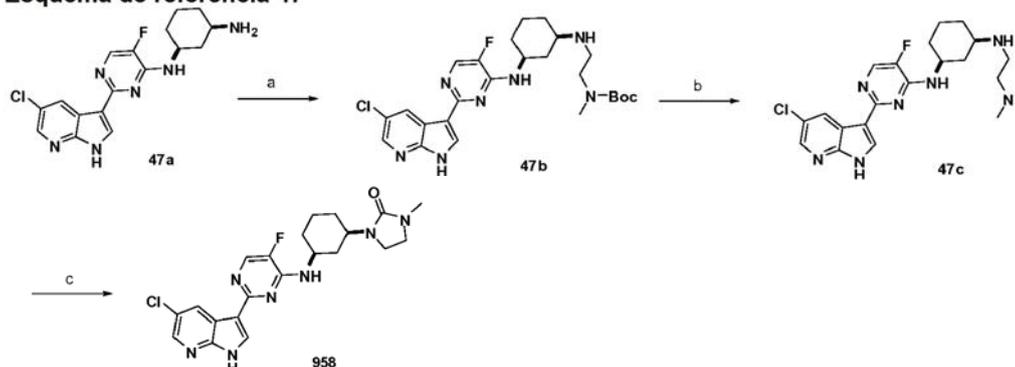
Se disolvió (1S, 3S)-1-(aminometil)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanol, 46b, (0,19 g, 0,69 mmol) en diclorometano (15 ml) y se trató con DIPEA (1,20 ml, 6,91 mmol) y cloruro de acetilo (0,10 ml, 1,38 mmol). Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se diluyó en HCl 1 N (30 ml), y la capa acuosa se llevó a pH básico mediante la adición de NaOH 1 N. La suspensión resultante se extrajo con diclorometano (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 20-100 %/hexanos) para proporcionar 195 mg de N-[(1S, 3S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil]metil]acetamida en forma de un sólido espumoso de color blanco. TR LCMS = 2,82 (M+1) 317,33.

Formación de N-[(1S, 3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil]metil] acetamida (857)

Se disolvió N-[(1S, 3S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil]-metil]-acetamida, 46c, (0,2 g, 0,6 mmol) en acetonitrilo (6 ml) y se trató con 5-cloro-1-(p-tolilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina (0,5 g, 1,2 mmol) seguido de Pd(PPh₃)₄ (0,07 g, 0,06 mmol). Se añadió carbonato sódico acuoso 2 M (3,0 ml, 6,1 mmol), y el vial se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. La capa orgánica se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC usando MeOH al 5-70 %/H₂O con HCl 6 mM durante 15 minutos para proporcionar, después de la concentración, 75 mg de clorhidrato de N-[(1S, 3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil]metil]acetamida en forma de un sólido cristalino de color blanquecino.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,02 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,81 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,16 - 2,99 (m, 2H), 2,09 - 1,73 (m, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,73 - 1,42 (m, 3H), 1,28 (dd, *J* = 27,5, 10,6 Hz, 2H).; TR LCMS = 3,47 (M+1) 433,37

Esquema de referencia 47



(a) *N*-metil-*N*-(2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo, diisopropiletilamina, THF/EtOH, 70 °C (b) HCl/dioxano, THF/MeOH (c) carbonato de bis(4-nitrofenilo), diisopropiletilamina, DMF.

5 Formación de 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexil-amino)etil(metil)carbamato de *tert*-butilo (47b)

10 En un matraz que contenía (1*S*, 3*R*)-*N*1-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina, 47a, (0,14 g, 0,39 mmol) en THF/EtOH se añadieron *N*-metil-*N*-(2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (0,10 g, 0,58 mmol) y diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,77 mmol). La solución se calentó a 70 °C durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,08 g, 0,39 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC usando MeOH al 5-70 %/H₂O con HCl 6 mM para proporcionar el producto deseado.

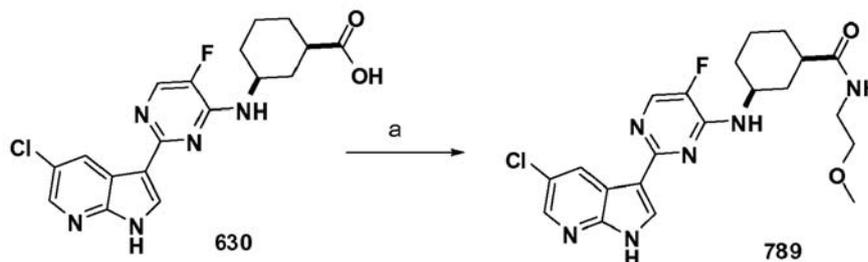
15 Formación de (1*S*, 3*R*)-*N*1-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)-*N*3-(2-(metilamino)etil)ciclohexano-1,3-diamina (47c)

20 En un matraz que contenía 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexilamino)etil(metil)carbamato de *tert*-butilo, 47b, (0,02 g, 0,04 mmol) en una mezcla de diclorometano/MeOH se añadió HCl en Dioxano (3,86 ml de una solución 4 M, 15,44 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y se usó sin purificación adicional.

Formación de 1-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexil)-3-metilimidazolidin-2-ona (958)

25 En un matraz que contenía (1*S*, 3*R*)-*N*1-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)-*N*3-(2-(metilamino)etil)ciclohexano-1,3-diamina, 47c, (0,020 g, 0,048 mmol) en DMF se añadieron diisopropiletilamina (0,025 ml, 0,144 mmol) y bis(4-nitrofenil) carbonato (0,016 g, 0,053 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El residuo resultante se purificó por HPLC usando MeOH al 5-70 %/H₂O con HCl 6 mM para proporcionar el producto deseado.

Esquema de referencia 48

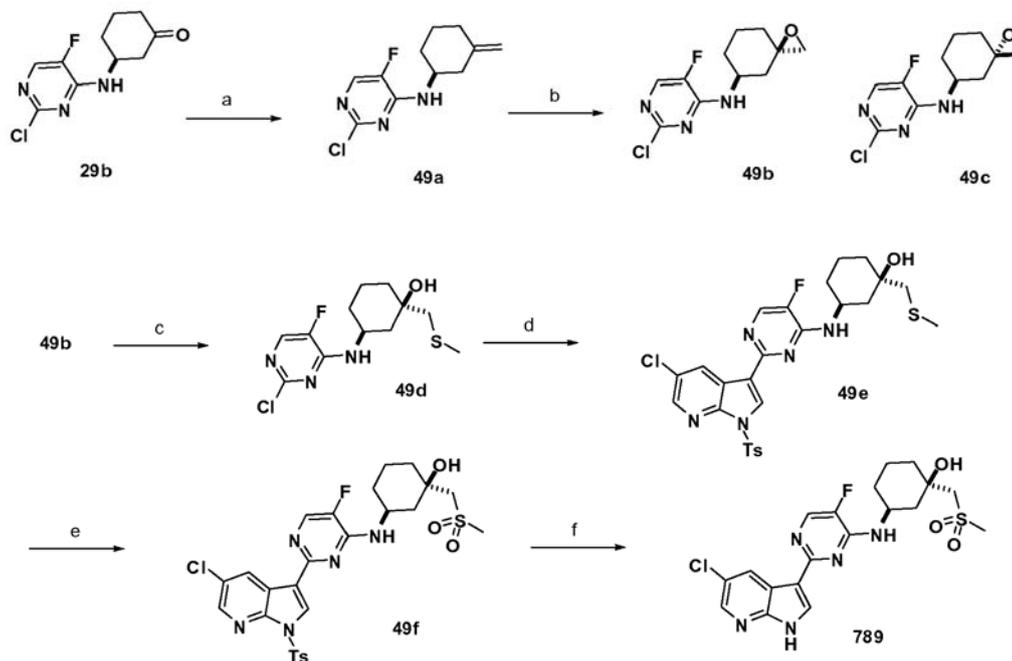


(a) 2-Metoxietanamina, HATU, DIEA, CH₃CN, DMF

35 Formación de (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-*N*-(2-metoxietil)ciclohexanocarboxamida (789)

40 Se agitaron juntos ácido (1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexanocarboxílico (sal HCl) (0,05 g, 0,12 mmol), HATU (0,09 g, 0,24 mmol), diisopropiletilamina (0,06 g, 0,47 mmol) y 2-metoxietanamina (0,04 g, 0,47 mmol) en 1 ml cada uno de DMF y CH₃CN a temperatura ambiente durante una noche. Todos los volátiles se retiraron con un flujo de nitrógeno y calor. El residuo se disolvió en metanol y la purificación con HPLC de fase preparativa con MeOH al 10 - 90 %/agua (modificador de HCl) dio el producto deseado en forma de la sal HCl.

Esquema de referencia 49



(a) Bromuro de metil(trifenil)fosfonio, (bis(trimetilsilil)amino)litio, THF (b) ácido 3-cloroperoxibenzoico, MeOH, H₂O. (c) metilsulfanil sódico, THF (d) 5-cloro-1-(p-tolilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, Na₂CO₃, *tetraquis* trifenilfosfinapaladio (O), CH₃CN (e) ácido 3-cloroperoxibenzoico, CH₂Cl₂ (f) NaOMe, MeOH.

Formación de (S)-2-cloro-5-fluoro-N-(3-metilenociclohexil)pirimidin-4-amina (49a)

A una suspensión de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (0,86 g, 2,40 mmol) en THF (100 ml) en un matraz secado a la llama se le añadió (bis(trimetilsilil)amino)litio (2,40 ml de una solución 1 M, 2,40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución de (S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanona, 29b, (0,48 g, 2,00 mmol) en 20 ml de THF. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó por vertido en salmuera y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y el producto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 270 mg del producto deseado: LCMS RT: 3,83 min, (M+1): 242,2.

Formación de 2-cloro-5-fluoro-N-((3R, 5S)-1-oxaspiro[2,5]octan-5-il)pirimidin-4-amina (49b, 49c)

Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,40 g, 1,79 mmol) a una solución de (S)-2-cloro-5-fluoro-N-(3-metilenociclohexil)pirimidin-4-amina, 49a, (0,27 g, 1,12 mmol) en agua (0,6 ml) y MeOH (1,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) que produjo ambos diastereómeros, 49b y 49c. La mancha superior aislada (menos polar), 49b, se usó en la siguiente etapa: TR LCMS = 3,21 (M+1) 258,2.

Formación de (1R, 3S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-(metil-tiometil)ciclohexanol (49d)

Se disolvió 2-cloro-5-fluoro-N-((3R, 5S)-1-oxaspiro[2,5]octan-5-il)pirimidin-4-amina, 49b, (0,10 g, 0,38 mmol) en THF (2 ml). A la reacción se le añadió metilsulfanil sódico (0,08 g, 1,15 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió una porción más de 36 mg de metilsulfanil sódico en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que el análisis por LCMS mostrase que aún había material de partida presente, la reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos). El producto (contaminado con una pequeña cantidad de material de partida) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. TR LCMS = 3,56 (M+1) 306,2.

Formación de (1R, 3S)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-

(metiltiometil)ciclohexanol (49e)

A una solución de (1*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-(metiltiometil)ciclohexanol, 49d, (0,09 g, 0,28 mmol) en CH₃CN (4 ml) se le añadió 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,14 g, 0,33 mmol) seguido de Na₂CO₃ acuoso (0,42 ml de una solución 2 M, 0,83 mmol). La reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min y se añadió *tetraquis* trifenilfosfinapaladio (0) (0,02 g, 0,01 mmol). La reacción se calentó a 140 °C a través de irradiación por microondas durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua/EtOAc. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos).

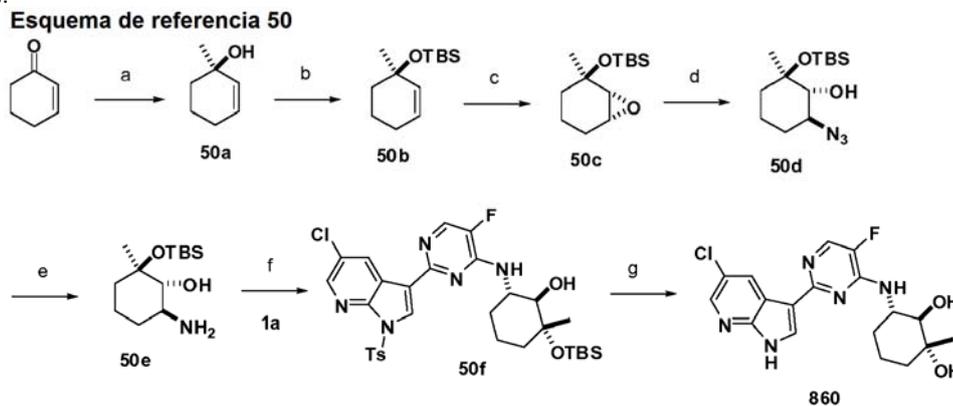
RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,76 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,30 (t, *J* = 26,7 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,95 - 7,45 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,32 - 3,84 (m, 1H), 2,70 (d, *J* = 19,5 Hz, 2H), 2,36 (s, 2H), 2,14 (s, 1H), 2,13 (s, 1H), 2,14 - 1,94 (m, 2H), 2,14 - 1,59 (m, 6H), 1,48 - 0,83 (m, 3H).

Formación de (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-(metilsulfonylmetil)ciclohexanol (49f)

A una solución fría (0 °C) de (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-(metiltiometil)ciclohexanol, 49e, (0,044 g, 0,077 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,034 g, 0,155 mmol). Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, la mezcla se diluyó con agua y CH₂Cl₂. Las capas se separaron y el producto orgánico se lavó con una sol. acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos). TR LCMS = 4,20 (M+1) 608,3.

Formación de (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-(metilsulfonylmetil)ciclohexanol (886)

A una solución de (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-(metilsulfonylmetil)ciclohexanol, 49f, (0,045 g, 0,074 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió NaOMe (2 ml de 25 % p/v, 9,255 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos, después de lo cual la mezcla se inactivó con la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl y después se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y el producto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂).



(a) AlMe₃, [Rh₂(cod)₂Cl₂], (S)-BINAP, THF, 0 °C (b) TBSCl, imidazol, DMAP, DMF (c) ácido 3-cloroperoxibenzoico, CH₂Cl₂ (d) azida sódica, NH₄Cl, MeOH, H₂O (e) H₂, Pd-C (10 %), EtOAc (f) 5-cloro-3-(5-fluoro-4-(metilsulfonyl)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, ¹Pr₂NEt, microondas, 70 °C (g) TBAF, THF

Formación de (*R*)-1-metilciclohex-2-enol (50a)

En un matraz de fondo redondo secado a la llama de 1000 ml se agitó una mezcla de (S)-BINAP (6,2 g, 10,0 mmol) y Rh₂(cod)₂Cl₂ (2,1 g, 4,2 mmol) en THF anhidro (350 ml) en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción homogénea de color rojo se enfrió a 0 °C y se añadió ciclohex-2-en-1-ona (16,0 g, 166,4 mmol) seguido de la adición gota a gota de trimetilaluminio puro (12,4 g, 16,5 ml, 166,4 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 min y después se agitó durante 1 hora. La reacción se controló por RMN y una alícuota tratada indicó la conversión completa en alcohol terciario.

Cuando la reacción se completó, su temperatura se redujo a 0 °C y se interrumpió cuidadosamente con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (500 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó adicionalmente con éter (5 x

100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron sobre una capa de Celite y se concentraron al vacío para dar un aceite en bruto de color amarillo-parduzco. La destilación al vacío (38 °C a 0,5-1 mm de Hg), proporcionó 13,9 g (72 %) de aceite de color ámbar claro.

5 Formación de (*R*)-*tert*-butildimetil(1-metilciclohex-2-eniloxi)silano (50b)

A una solución de (*R*)-1-metilciclohex-2-enol, 50a, (1,00 g, 8,91 mmol) en 20 DMF seca a temperatura ambiente se le añadieron 4*H*-imidazol (1,82 g, 26,74 mmol), *tert*-butildimetilclorosilano (2,02 g, 13,33 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (0,11 g, 0,89 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después se diluyó con éter, se lavó consecutivamente con agua, ácido cítrico y agua. La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El aceite en bruto incoloro de 1,98 g se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Formación de *tert*-butildimetil((1*R*, 2*R*, 6*R*)-2-metil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-iloxi)silano (50c)

se añadió en una porción ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (2,47 g, 11,00 mmol) a una solución agitada de (*R*)-*tert*-butildimetil(1-metilciclohex-2-eniloxi)silano, 50b, (1,98 g, 8,87 mmol) e hidrogenocarbonato sódico en 30 ml de diclorometano seco a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 20 horas. Después, se añadió una solución de sulfito sódico al 25 % (30 ml) y la mezcla bifásica resultante se agitó durante 15 minutos. Las 2 capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-10 %-hexanos) para proporcionar 647 mg del compuesto 50c.

25 Formación de (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-azido-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-metilciclohexan-2-ol (50d)

A una solución agitada de *tert*-butil-dimetil-[[[(1*R*, 5*R*, 6*R*)-5-metil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-5-il]oxi]silano, 50c, (0,05 g, 2,15 mmol) en metanol (5 ml) y H_2O (0,6 ml) se le añadió NH_4Cl (0,23 g, 0,15 ml, 4,30 mmol), seguido de la adición en porciones de azida sódica (0,42 g, 1,26 ml, 6,45 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C, se agitó durante 12 h, punto en el que el análisis por TLC reveló trazas del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con H_2O (2 ml), se concentró a presión reducida para retirar el metanol, se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de éter etílico al 2,5-10 % en hexanos) para proporcionar 254 mg de (1*R*, 2*S*, 6*R*)-2-azido-6-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-ciclohexanol, 50d, en forma de un aceite transparente.

Formación de (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-amino-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-metilciclohexan-2-ol (50e)

Una solución de azida, 50d, (0,25 g; 0,89 mmol) en 20 ml de acetato de etilo se hidrogenó con Degussa paladio (20 % en moles) en 1 atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el Celite se eluyó con 2 x 10 ml de EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 230 mg de un aceite que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 Formación de (1*R*, 2*R*, 6*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-6-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilciclohexanol (50f)

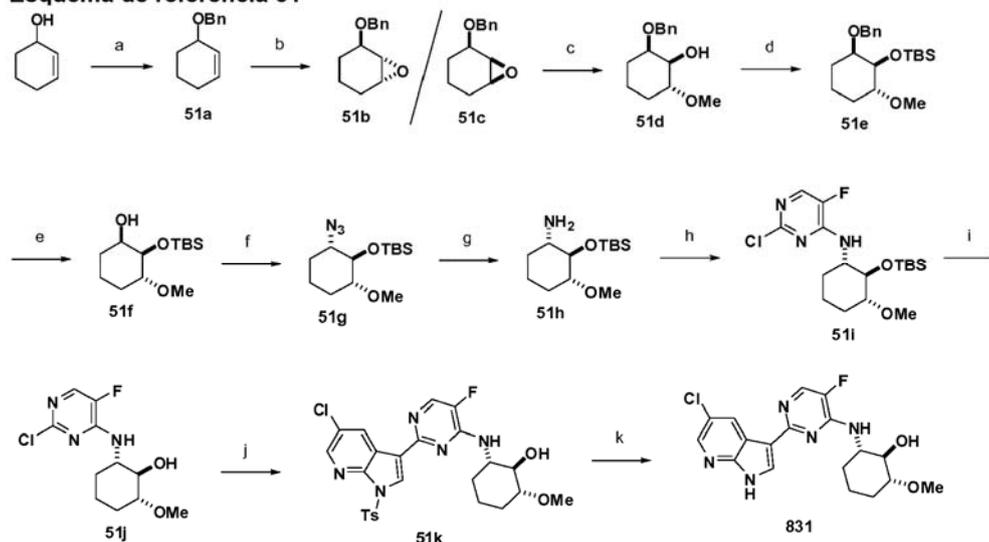
A una suspensión agitada de (1*R*, 2*R*, 6*S*)-6-amino-2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-metil-ciclohexanol, 50e, (0,16 g, 0,62 mmol) en THF (8 ml) en un recipiente de tubo sellado para microondas se le añadió 5-cloro-3-(5-fluoro-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 1a, (0,29 g, 0,63 mmol) seguido de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,13 ml, 0,74 mmol). La mezcla de reacción resultante se tapó, se calentó a 70 °C y se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (2 ml), se concentró a presión reducida para retirar THF. El producto en bruto se diluyó con acetato de etilo (25 ml), y el material insoluble (sulfona la) se retiró por filtración. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por lecho de gel de sílice usando acetato de etilo al 10-30 % en hexanos como eluyente para proporcionar 350 mg de (1*R*, 2*R*, 6*S*)-2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-6-[[2-metil[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonyl)-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-piridin-4-il]amino]ciclohexanol (50f).

60 Formación de (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-1-metilciclohexano-1,2-diol (860)

A una solución agitada de (1*R*, 2*R*, 6*S*)-2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-6-[[2-metil[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonyl)-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-piridin-4-il]amino]ciclohexanol, 50f, (0,11 g; 0,16 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente, se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h, punto en el que el análisis por HPLC reveló que no había material de partida, pero el producto destosilado se observó con menor desililación. Se añadió un equivalente adicional de TBAF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante una noche. La mezcla de reacción se suspendió en acetato de etilo (10 ml), se lavó con H₂O (2 x 4 ml), una solución de NH₄Cl acuosa saturada (2 ml) y salmuera (2 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar 139 mg de producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH al 5-95 %/agua con tampón HCl durante 15 minutos) para proporcionar 15 mg del producto deseado, 860, LCMS M+1 = 392,34

Esquema de referencia 51



(a) NaH, BnBr, THF, 60 °C (b) ácido 3-cloroperoxibenzoico, CH₂Cl₂, 0 °C (c) H₂SO₄, MeOH (d) TBSCl, imidazol, DMAP, DMF (e) H₂, Pd-C (10 %), EtOAc (f) trifenilfosfina, diisopropilazadicarboxilato, difenilfosforil azida, THF (g) H₂, Pd-C (10 %), EtOAc (h) 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, K₂CO₃, CH₃CN/IPA (i) TsOH, MeOH (j) 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, Na₂CO₃ ac., CH₃CN, microondas, 120 °C (k) LiOH, H₂O/THF, microondas, 120 °C.

Formación de ((ciclohex-2-eniloxi)metil)benceno (51a)

Se añadió una solución de ciclohex-2-en-1-ol (10,0 g, 101,9 mmol) en THF anhidro (100 ml) a una suspensión agitada que contenía hidruro sódico (8,0 g, 199,7 mmol) (dispersión al 60 % en aceite) y bromuro de bencilo en THF anhidro (250 ml) mantenido a 50 °C. La solución resultante se agitó a 55-60 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua para interrumpir la reacción y la mezcla se diluyó con éter (500 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío hasta un aceite que se sometió a una filtración de lecho corto de sílice para proporcionar 16,1 g del producto deseado 51a que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Formación de *cis* y *trans*-1-benciloxi)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano racémico (51b y 51c)

Una solución de éter bencilico 51a (16,10 g, 0,89 mol) en 500 ml de CH₂Cl₂ a 0 °C se trató en porciones con m-CPBA al 77 % (21,08 g; 0,09 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después a temperatura ambiente durante 12 h. Cuando la reacción se completó, se interrumpió con tiosulfato sódico (100 ml) y la fase orgánica se lavó adicionalmente con 100 ml más de tiosulfato sódico seguido de una solución acuosa de NaHCO₃, NaOH al 5 % (200 ml) y finalmente agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Et₂O del 5 % al 20 %/hexanos) para proporcionar 11,44 g de *trans*-epóxido 51b y se aislaron 3,95 g de *cis*-epóxido 51c (relación 66:34).

Formación de 1-benciloxi-3-metoxiciclohexan-2-ol *racémico* (51d)

Una solución de *cis*-1-benciloxi)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano, 51c, (2,0 g; 9,8 mmol) en ácido sulfúrico 0,2 N (9,8 mmol) en 30 ml de metanol anhidro se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar 2,31 g de un aceite que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Formación de [1-benciloxi-3-metoxi-2-ciclohexanoxi]terc-butil-dimetilsilano *racémico* (51e)

A una solución de 1-benciloxi-3-metoxi-ciclohexan-2-ol, 51d, (2,31 g, 9,78 mmol), *terc*-butil-clorodimetil-silano (2,21 g, 2,73 ml, 14,66 mmol) en 20 DMF seca a temperatura ambiente se añadió 4H-imidazol (1,997 g, 29,33 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (0,12 g, 0,98 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después se diluyó con éter, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de ácido

cítrico y agua de nuevo. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El aceite en bruto incoloro se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Formación de [1-Hidroxi-3-metoxi-2-ciclohexanoxi]terc-butil-dimetilsilano *racémico* (51f)

Se disolvió una solución de [1-benciloxi-3-metoxi-2-ciclohexanoxi]terc-butil-dimetilsilano *racémico*, 51e, (3,4 g, 9,7 mmol) en acetato de etilo (50 ml) y se hidrógeno a 45 PSI (310,26 kPa) de hidrógeno con Pd-C 10 % durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró sobre un filtro de nylon/fibra de vidrio para proporcionar, después de la concentración al vacío 2,72 g del producto deseado 51f. Este material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Formación de [1-Azido-3-metoxi-2-ciclohexanoxi]terc-butil-dimetilsilano *racémico* (51g)

A una solución de [1-Hidroxi-3-metoxi-2-ciclohexanoxi]terc-butil-dimetilsilano *racémico*, 51f, (2,5 g; 9,6 mmol) en 60 ml de THF seco a temperatura ambiente se le añadieron trifenilfosfina (5,0 g; 19,2 mmol), DIAD (3,9 g; 19,2 mmol) y difenilfosforil azida (5,3 g; 19,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. El disolvente se concentró al vacío y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de Et₂O al 10 %-Hexano a éter) para proporcionar 2,57 g del producto deseado 51 g.

Formación de [1-Amino-3-metoxi-2-ciclohexanoxi]terc-butil-dimetilsilano *racémico* (51h)

Una solución de [1-Azido-3-metoxi-2-ciclohexanoxi]terc-butil-dimetilsilano *racémico*, 51 g, (2,57 g; 6,3 mmol) en 20 ml de acetato de etilo se hidrogenó con Pd-C 10 % (5 % en moles; Degussa) a 45 PSI (310,26 kPa) en un aparato de hidrogenación Parr durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró sobre un filtro de nylon y fibra de vidrio y se concentró al vacío para proporcionar 2,32 g del producto deseado 51h en forma de un sólido de color blanco.

Formación de *N*-((1-2-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metoxiciclohexil)-2-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina *racémica* (51i)

En un matraz se puso [1-Amino-3-metoxi-2-ciclohexanoxi]terc-butil-dimetilsilano *racémico*, 51h, (2,32 g; 6,26 mmol). En este se añadieron MeCN e IPA (1,5:1 v/v) a un volumen total de 125 ml. A la solución se le añadió dicarbonato potásico (4,32 g, 31,30 mmol) y la mezcla se dejó en agitación 30 minutos a temperatura ambiente (para retirar cualquier cantidad de agua que pudiera estar presente). A esta mezcla se le añadió 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (3,14 g, 18,78 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60h. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de éter al 20-100 %/hexanos) para proporcionar 2,27 g de compuesto de racemato puro 51i.

Formación de (1*R*, 2*S*, 6*R*)-2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-6-metoxi-ciclohexanol (51j)

A una solución del compuesto *N*-((1-2-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metoxiciclohexil)-2-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina *racémica*, 51i, (1,96 g, 5,03 mmol) en 30 ml de MeOH se le añadió p-TsOH (1,73 g; 10,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3h y después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (125 ml) y se lavó con carbonato potásico acuoso 1 M (2 x 50 ml), después con salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar, después de la separación de enantiómeros por SFC (EtOH al 50 %-CO₂ al 50 %; 10 ml/min; 100 bar) 635 mg del alcohol quiral 51j en forma de un sólido de color blanco.

Formación de (1*R*, 2*S*, 6*R*)-2-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-6-metoxiciclohexanol (51k)

En un tubo para microondas se puso 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,10 g, 0,23 mmol). En este se añadió acetonitrilo (0,61 ml) y la solución se desoxigenó con nitrógeno. A la reacción se le añadieron (1*R*, 2*S*, 6*R*)-2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-6-metoxi-ciclohexanol, 51j, (0,04 g, 0,14 mmol) y catalizador de paladio (24 mg), y después carbonato sódico acuoso (0,21 ml de una solución 2 M, 0,41 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C en el reactor para microondas durante 15 min. La reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml), se filtró a través de florisil, y se concentró al vacío para dar un producto en bruto en forma de un sólido de color verde. Éste se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 20-75 %/hexanos). Se usó el producto resultante directamente en la siguiente etapa.

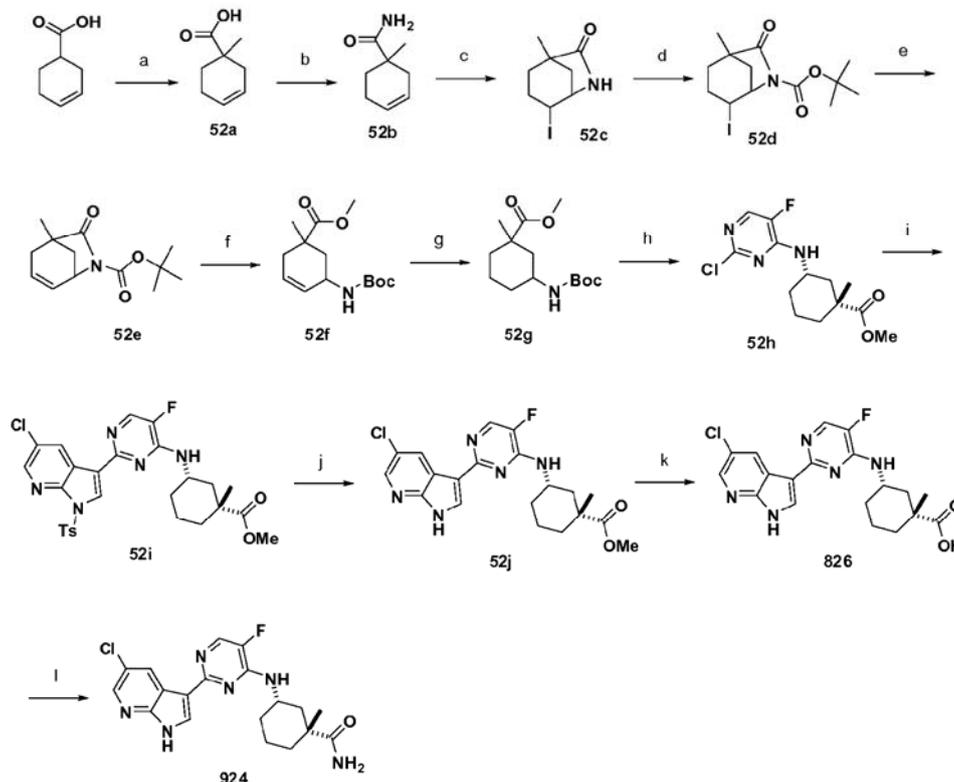
LCMS (M+1) = 546,35.

Formación de (1*R*, 2*S*, 6*R*)-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-6-metoxiciclohexanol (831)

En un vial para microondas se puso azaindol 51k (0,050 g; 0,092 mmol). En este se añadieron 3 ml de THF y 0,9 ml de LiOH 0,8 M. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 15 minutos en el microondas. Cuando la reacción se completó, se neutralizó con 9 equivalentes de HCl 1 N (0,704 ml), después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la fase orgánica se separó y se cargó sobre gel de sílice para la purificación y eluyó

con un gradiente de MeOH al 2 % al 12 % durante 10 minutos (columna de 4 g) para proporcionar 34,5 mg (91 %) del producto deseado 831.

Esquema de referencia 52



- 5 (a) LDA, yodometano, THF, -78 °C (b) SOCl₂, DMF, CH₂Cl₂, reflujo, después NH₄OH (c) TMSOTf, yodo, Et₃N, pentano, CH₂Cl₂ (d) Boc₂O, DMAP, CH₂Cl₂ (e) 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, tolueno, reflujo (f) Cs₂CO₃, MeOH (g) H₂, Pd-C (5 %), MeOH, 2 días (h) HCl, MeOH; 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, ¹Pr₂NEt, DMF; separación quiral por SFC (i) 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, Pd(Ph₃P)₄, Na₂CO₃, THF/H₂O, reflujo (j) NaH, MeOH (k) LiOH, H₂O/MeOH (l) hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-[bis(dimetilamino)metileno]oxonio, ¹Pr₂Net, THF, NH₄Cl.

Formación de ácido 1-metilciclohex-3-eno-1-carboxílico (52a)

- 15 Se disolvió *N*-isopropilpropan-2-amina (50,1 g, 69,5 ml, 495,5 mmol) en 50 ml de THF. A la solución se le añadió *n*-butil litio (174,4 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 436,0 mmol) a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a -78 °C. Después, a la reacción se le añadió ácido ciclohex-3-eno-1-carboxílico (25,0 g, 198,2 mmol) y la reacción se dejó calentar a 60 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temp. ambiente y se añadió yodometano (29,5 g, 13,0 ml, 208,1 mmol), y la reacción se dejó en agitación durante una noche y después se interrumpió con HCl 1 N hasta que el pH < 4. El producto en bruto se extrajo en CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo (27 g) y se usó sin purificación adicional.
- 20 MS/RT: 141,09 (M+H)/1,65

Formación de 1-metilciclohex-3-eno-1-carboxamida (52b)

- 25 A una solución de ácido 1-metilciclohex-3-eno-1-carboxílico, 52a, (54,0 g, 385,2 mmol) disuelta en CH₂Cl₂ (200 ml) se le añadieron cloruro de tionilo (56,2 ml, 770,4 mmol) y 1 ml de DMF. La reacción se calentó a reflujo durante 3 h, después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en 200 ml de CH₂Cl₂. A la reacción se le añadió hidróxido de amonio (148,2 ml de una solución 13 M, 1,9 mol) lentamente. La reacción se agitó durante una noche. La reacción se extrajo en CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc), produciendo 25 g de 1-metilciclohex-3-eno-1-carboxamida.
- 30 MS/RT: 139,96 (M+H)/2,66

Formación de 4-yodo-1-metil-6-azabicyclo[3,2,1]octan-7-ona (52c)

- 35 Una solución de 1-metilciclohex-3-eno-1-carboxamida, 52b, (5,0 g, 35,9 mmol) disuelta en 100 ml de pentano y

- CH₂Cl₂ se enfrió a 0 °C y se trató secuencialmente con trietilamina (11,0 ml, 79,0 mmol) y triflato de trimetilsililo (14,3 ml, 79,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La capa inferior se retiró a través de una pipeta. La capa superior de pentano se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en THF (100 ml). A la reacción agitada se le añadió yodo (20,1 g, 79,02 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después de la interrupción con Na₂SO₃ y NaHCO₃, la reacción se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo oscuro (9,5 g) que se usó sin purificación adicional.
MS/RT: 266,06(M+H)/2,39
- 5
- 10 Formación de 4-yodo-1-metil-7-oxo-6-azabicyclo[3,2,1]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (52d)
- A una solución de 4-yodo-1-metil-6-azabicyclo[3,2,1]octan-7-ona, 52c, (9,5 g, 35,8 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadieron DMAP (0,2 g, 1,8 mmol), trietilamina (15,0 ml, 107,5 mmol) y *tert*-butil carbonato de *tert*-butoxicarbonilo (7,8 g, 35,8 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El producto se extrajo en CH₂Cl₂ y agua. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (4:1 de Hexanos:EtOAc), produciendo 7,6 g.
MS/RT: 366,06 (M+H)/3,95
- 15
- 20 Formación de 4-yodo-1-metil-7-oxo-6-azabicyclo[3,2,1]oct-3-eno-6-carboxilato de *tert*-butilo (52e).
- A una solución de 4-yodo-1-metil-7-oxo-6-azabicyclo[3,2,1]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo, 52d, (7,6 g, 20,8 mmol) en 100 ml de tolueno se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (6,2 ml, 41,6 mmol). La reacción se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (4:1 de Hexanos:EtOAc), produciendo 4,9 g del producto deseado, 52e.
MS/RT: 238,14 (M+H)/3,33
- 25
- 30 Formación de 5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-metilciclohex-3-enocarboxilato de metilo (52f)
- A una solución de 1-metil-7-oxo-6-azabicyclo[3,2,1]oct-3-eno-6-carboxilato de *tert*-butilo, 52e, (4,93 g, 20,78 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió carbonato de cesio (13,54 g, 41,56 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se concentró al vacío. Las sales de cesio se precipitaron con Et₂O y se filtraron. El filtrado de éter se evaporó para dar 5,5 g de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.
MS/RT: 270,17 (M+H)/3,64
- 35
- 40 Formación de 5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-metilciclohexanocarboxilato de metilo (52g)
- Se disolvió 5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-metilciclohex-3-enocarboxilato de metilo, 52f, (5,59 g, 20,75 mmol) en 100 ml de MeOH. A la solución agitada se le añadió paladio al 5 % sobre carbono (1,11 g, 10,38 mmol) y la reacción se agitó en un globo de hidrógeno durante 2 días. La reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío y se usó sin purificación adicional.
MS/RT: 272,24(M+H)/3,62
- 45
- 50 Aislamiento de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metil-ciclohexanocarboxilato de (1*R*, 3*S*)-metilo (52h).
- Una solución agitada de 5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-metilciclohexanocarboxilato de metilo, 52g, (5,63 g, 20,75 mmol) en MeOH (20 ml) se trató con gas HCl durante 10 minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró a sequedad y se disolvió de nuevo en THF (50 ml). A la mezcla de reacción se le añadieron secuencialmente ¹Pr₂NEt (10,84 ml, 62,25 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (5,20 g, 31,12 mmol). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche, se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1:1 de Hexano:EtOAc), produciendo 2,2 g del producto racémico en forma de un aceite de color amarillo. 300 mg del 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilciclohexanocarboxilato de metilo racémico se sometieron a separación quiral por SFC, produciendo 100 mg del producto deseado, 52h, en forma de un aceite de color amarillo.
MS/RT: 302,16 (M+H)/3,68
- 55
- 60 Formación de 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilciclohexanocarboxilato de (1*R*, 3*S*)-metilo (52i).
- En un matraz de fondo redondo de 25 ml se combinaron 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilciclohexanocarboxilato de (1*R*, 3*S*)-metilo, 52h, (0,061 g, 0,202 mmol), 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,096 g, 0,222 mmol), dicarbonato sódico (0,064 g, 0,607 mmol) en 5 ml de THF y 1 ml de agua. La mezcla de reacción se desgaseó a través de una corriente de nitrógeno. A la reacción se le añadió *tetraquis* trifenil fosfina paladio (0) (0,021 g, 0,202 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (4:1 de Hexanos:EtOAc), produciendo 85 mg del producto deseado, 52i.
MS/RT: 572,33 (M+H)/6,27
- 65

Formación de 3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilciclohexanocarboxilato de (1*R*, 3*S*)-metilo (52i)

A una solución agitada de 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilciclohexanocarboxilato de (1*R*, 3*S*)-metilo, 52i, (0,085 g, 0,149 mmol) en 10 ml de MeOH se le añadió NaH (0,004 g, 0,178 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 2 h, se inactivó con NH₄Cl sólido. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (3:1 de Hexano:EtOAc), produciendo 55 mg del producto deseado, 52j.

MS/RT: 418,32 (M+H)/3,30

Ácido (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilciclohexanocarboxílico (826)

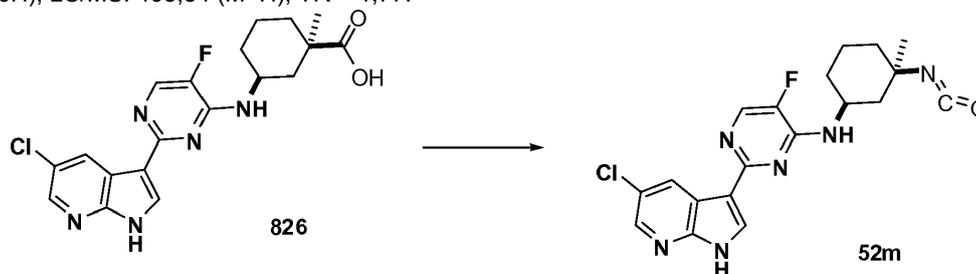
A una solución de 3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilciclohexanocarboxilato de (1*R*, 3*S*)-metilo, 52j, (0,035 g, 0,083 mmol) disuelta en MeOH (5 ml) y agua (1 ml) se le añadió LiOH (0,004 g, 0,168 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 2 días a temperatura ambiente y después se concentró a sequedad. El residuo se lavó con etanol. Los lavados de etanol combinados se concentraron al vacío, produciendo 30 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino.

¹H RMN: (300 MHz, DMSO) δ 12,34 (s, H), 8,74 (d, *J* = 2,3 Hz, H), 8,33 (d, *J* = 2,3 Hz, H), 8,28 (d, *J* = 1,6 Hz, H), 8,17 - 8,12 (m, H), 4,34 (s, H), 4,29 (s, H), 3,89 (s, H), 3,55 (d, *J* = 6,3 Hz, H), 3,32 (s, H), 2,50 (s, H), 2,29 (s, H), 1,95 - 1,90 (m, H), 1,82 (d, *J* = 6,6 Hz, H), 1,76 (s, 3 H), 1,67 (s, H), 1,55 (s, H), 1,44 - 1,42 (m, H), 1,31 (s, H), 1,23 (s, H), 1,17 (s, H), 1,07 (s, H), 0,84 (d, *J* = 6,9 Hz, H) y -0,00 (d, *J* = 1,0 Hz, H) ppm; MS/RT: 404,24 (M+H)/3,39.

Formación de (1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-1-metilciclohexanocarboxamida (924)

Se combinaron ácido (1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-1-metilciclohexanocarboxílico, 826, (0,050 g, 0,108 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-[bis(dimetilamino)metileno]oxonio (0,081 g, 0,216 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropil-propan-2-amina (0,075 ml, 0,432 mmol) en 5 ml de THF. Después, a la reacción se le añadió clorhidrato de amoníaco (0,002 g, 0,032 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después de la concentración a presión reducida, la mezcla se purificó por cromatografía HPLC de fase inversa, produciendo 3,3 mg del producto deseado.

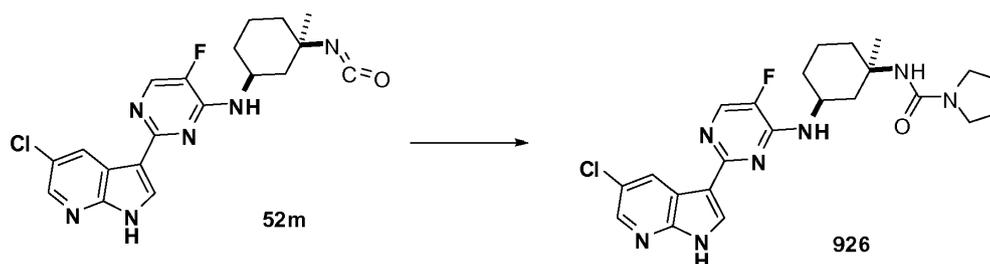
RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,85 (d, *J* = 2,4 Hz, H), 8,22 (d, *J* = 2,3 Hz, H), 8,16 (s, H), 7,99 (d, *J* = 4,1 Hz, H), 7,86 (s, H), 3,48 (d, *J* = 7,0 Hz, H), 2,80 (s, H), 2,15 (s, H), 2,0 (s, H), 1,86 (quint., *J* = 3,3 Hz, H), 1,80 (s, 3 H), 1,74 (m, 2 H), 1,44 (s, 6H); LC/MS: 403,34 (M+H), TR = 1,77.



Formación de 2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-((1*S*, 3*R*)-3-isocianato-3-metilciclohexil)pirimidin-4-amina (52m).

A una solución de ácido (1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-1-metilciclohexanocarboxílico, 826, (0,100 g, 0,216 mmol) y (azido(fenoxi)fosforil)oxibenceno (0,093 ml, 0,432 mmol) en 10 ml de tolueno se le añadió 1 ml de *N*-etil-*N*-isopropil-propan-2-amina. La reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc), produciendo 40 mg del producto deseado en forma de una espuma de color blanco.

MS/RT: 401,23 (M+H)/3,89

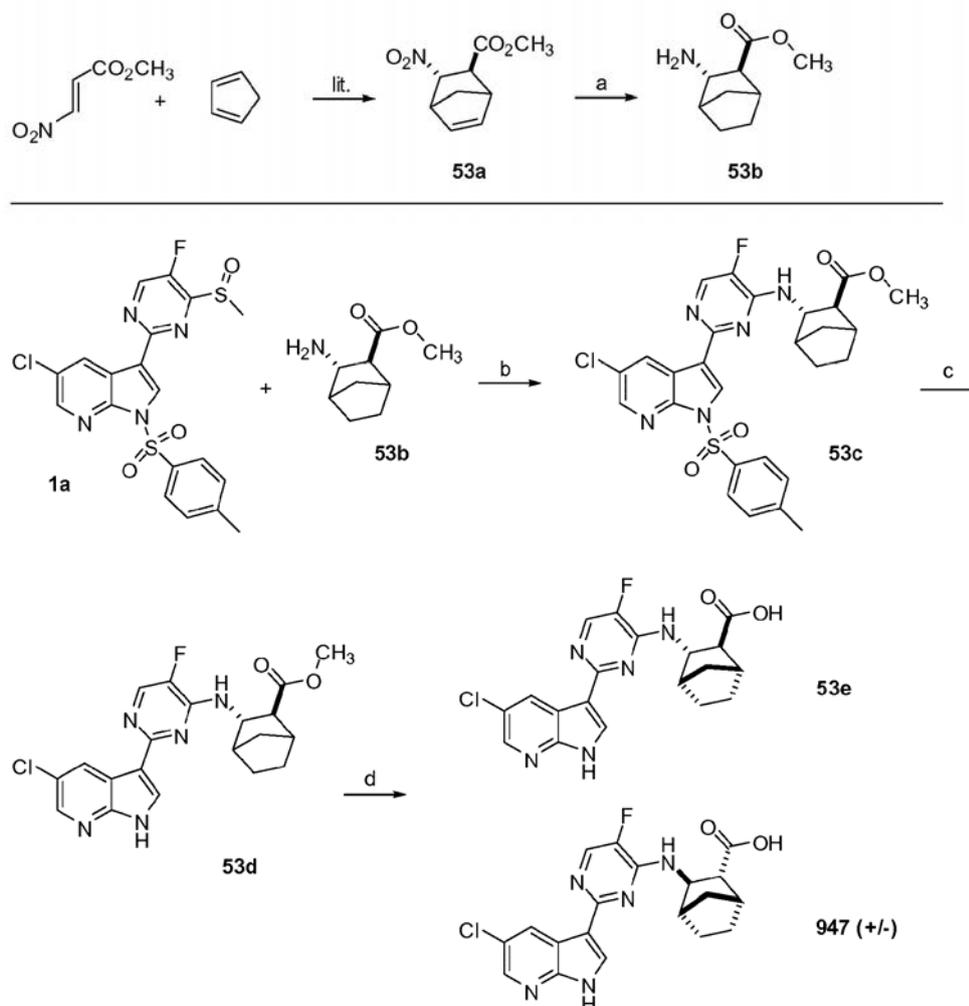


Formación de *N*-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-metilciclohexil)pirrolidina-1-carboxamida (926).

5 Una solución de 2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-((1*S*, 3*R*)-3-isocianato-3-metilciclohexil)pirimidin-4-amina, 52m, (0,035 g, 0,087 mmol) en 3 ml de NMP con 0,5 ml de pirrolidina se calentó a 200 °C en un microondas durante 30 minutos. Después, la reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa, produciendo 8,7 mg del producto deseado en forma de un sólido de color castaño.

10 ^1H RMN: (300,0 MHz, MeOD) δ 8,76 (d, $J = 2,4$ Hz, H), 8,44 - 8,38 (m, 2 H), 8,27 (d, $J = 5,6$ Hz, H), 4,87 (d, $J = 5,1$ Hz, H), 4,64 - 4,56 (m, 4 H), 3,38 - 3,19 (m, 2 H), 2,65 (s, 2 H), 2,46 (m, H), 2,42 (s, 3 H), 2,16 (s, H), 2,07 (t, $J = 12,0$ Hz, H), 2,00 (s, H), 1,88 (c, $J = 6,6$ Hz, H), 1,88 (s, H), 1,70 (s, H) y 1,61 (d, $J = 12,8$ Hz, H) ppm; MS/RT: 472,38.

Esquema de referencia 53



(a) H_2 , Pd-C, MeOH; (b) Na_2CO_3 , THF- CH_3CN , 135 °C; (c) NaOMe, MeOH, DCM; (d) NaOH, MeOH, THF.

Formación de 3-nitrobiciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxilato de (+/-)-2, 3-trans-metilo (53a)

15

20

Este compuesto se preparó en forma de una mezcla de isómeros *trans* (*endo* : *exo* = 84:16) siguiendo los procedimientos bibliográficos descritos en: Chang, Linda L.; Truong, Quang; Doss, George A.; MacCoss, Malcolm; Lyons, Kathryn; McCauley, Ermengilda; Mumford, Richard; Forrest, Gail; Vincent, Stella; Schmidt, John A.; Hagemann, William K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17(3), 597-601.

5

Formación de 3-aminobiciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (+/-)-2,3-*trans*-metilo (53b)

Una mezcla de 3-nitrobiciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxilato de (+/-)-2, 3-*trans*-metilo, 53a, (0,32 g, 1,62 mmol) y Pd-C (10 %) en MeOH se purgó, se puso en una atmósfera de H₂ (50 PSI (344,74 kPa)) y se agitó durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite, se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente dos veces con CH₃CN para retirar las trazas de MeOH.

10

La RMN ¹H de la mezcla en bruto indicó al presencia tanto de los productos *endo* como *exo* (84:16 = *endo:exo*) que se llevaron directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional.

15

Formación de 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (+/-)-2,3-*trans*-metilo (53c)

Una mezcla de 5-cloro-3-(5-fluoro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 1a, (0,46 g, 1,00 mmol) y 3-aminobiciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (+/-)-*trans*-metilo, 53b, (0,27 g, 1,60 mmol) (84:16 = *endo:exo*) y Na₂CO₃ recientemente molido (0,32 g, 2,99 mmol en THF (3,7 ml) y CH₃CN (1,2 ml) se calentó a 120 °C durante 20 min en un microondas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se aclaró con Et₂O y THF. La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 %/hexanos, gradiente) para proporcionar el producto deseado (352 mg) en forma de una mezcla inseparable de isómeros *trans-endo* y *trans-exo* (*endo:exo* = 85:15) como se indicó por RMN. LC/MS T_r = 6,13 min, (M+H) 570,34.

20

25

3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (+/-)-2,3-*trans-endo*-metilo (53d) y 3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (+/-)-2,3-*trans-exo*-metilo (53d)

30

A una solución de 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *trans-endo*- y *trans-exo*-metilo, 53c, (0,18 g, 0,31 mmol) en MeOH (3 ml) y CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadió NaOMe (3 ml de 25 % p/v, 13,88 mmol). Después de 90 s, se añadió una solución de NH₄Cl (5 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se repartió entre NH₄Cl acuoso (semisaturado) y EtOAc. La capa acuosa se extrajo de nuevo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH al 0-15 %-DCM, gradiente) dio el producto deseados en forma de una mezcla (sólido de color blanco): 112 mg. La RMN ¹H indicó que el producto deseado existía en forma de d una mezcla de isómeros *endo* y *exo* (*endo:exo* = 84:16) que se llevó a la etapa de hidrólisis.

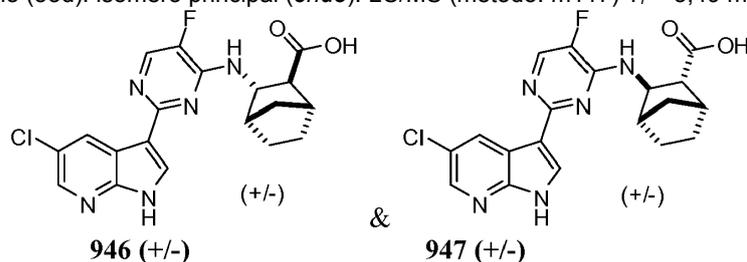
35

40

3-(2-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (+/-)-2,3-*trans-exo*-metilo (53d): isómero secundario (*exo*): LC/MS (método: m117) T_r = 3,17 min, (M+H) 416,27.

3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (+/-)-2,3-*trans-endo*-metilo (53d): isómero principal (*endo*): LC/MS (método: m117) T_r = 3,49 min, (M+H) 416,27.

45



(946) ácido (+/-)-2,3-*trans-endo*-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico y (947) ácido (+/-)-2,3-*trans-exo*-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico

50

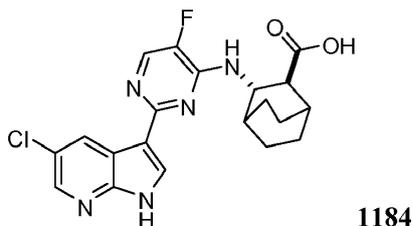
A una solución agitada de ésteres metílicos de partida, 53d, (0,076 g, 0,183 mmol) (84:16 = *endo:exo*) en THF (0,60 ml) y MeOH (0,10 ml), se le añadió NaOH (0,10 ml de 2 M, 0,201 mmol). El avance de la reacción se controló por TLC. Después de 30 min, se añadió más cantidad de NaOH (0,18 ml de una solución 2 M, 0,37 mmol) y MeOH (0,18 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más. La mezcla se neutralizó con HCl (1 M) y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa proporcionó 52 mg del isómero principal (946) y 11 mg del isómero secundario (947) en forma de las sales de ácido clorhídrico.

55

(946) isómero principal (*endo*): RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ 8,82 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,11 (m, 1H), 2,85 (s a, 1H), 2,68 (s a, 1H), 2,62 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 1,92 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H) y 1,77 - 1,51 (m, 5H) ppm; LC/MS $T_r = 3,51$, (M+H) 402,32.

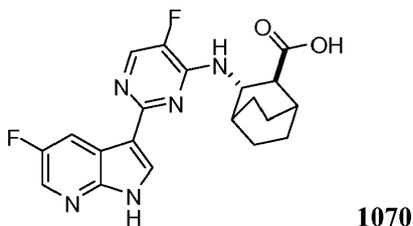
(947) isómero secundario (*exo*): RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ 8,87 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,76 (s a, 1H), 2,56 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 1,86 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 1,79 - 1,49 (complejo m, 2H) y 1,51 (d incrustado, $J = 10,4$ Hz, 2H) ppm; LC/MS $T_r = 3,42$, (M+H) 402,32.

(1184) Ácido (2S,3S)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)bicyclo[2,2,2]octano-2-carboxílico



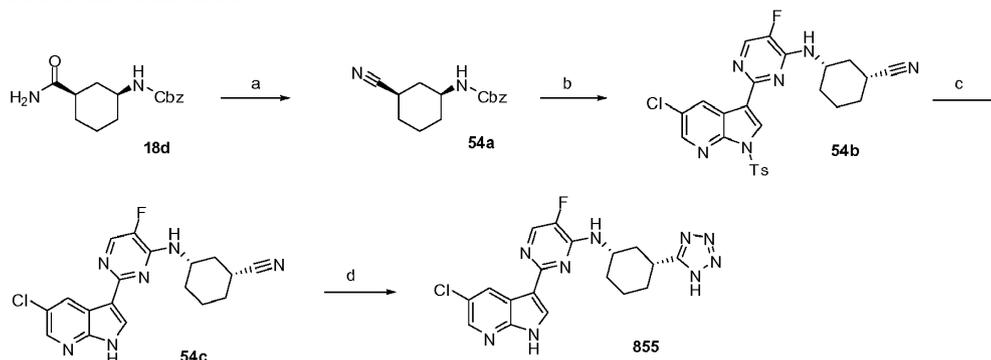
El compuesto 1184 se hizo de una manera similar a como se ha descrito anteriormente para los compuestos 946 y 947.

(1070) Ácido (2S,3S)-3-((2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)bicyclo[2,2,2]octano-2-carboxílico



El compuesto 1070 se hizo de una manera similar a como se ha descrito anteriormente para los compuestos 946 y 947.

Reference Scheme 54



(a) Cloruro de cianógeno, DMF, 0 °C, (b) Pd(OH) $_2$ /Carbono, H $_2$; 5-cloro-3-(5-fluoro-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$ /THF 45 °C, (c) Na/MeOH, (d) (n-Bu) $_2$ SnO, TMSN $_3$, tolueno, 110 °C.

Formación de (1S, 3R)-3-cianociclohexilcarbamoato de bencilo (54a)

Una suspensión de *N*-[(1S, 3R)-3-carbamoilciclohexil]carbamoato de bencilo, 18d, (0,69 g, 2,50 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se trató con 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (0,61 g, 3,29 mmol) y se dejó agitar mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la solución se volvió de color oro. Después de 1 hora, se formó un precipitado. Se agitó durante 3 horas más, después se inactivó con hielo-agua (100 ml), se extrajo con CH $_2$ Cl $_2$ (2 x 125 ml) y después se lavó con HCl 1 N (100 ml). La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar 730 mg de un residuo que se purificó usando una capa de gel de sílice (45 ml) usando EtOAc al 30 %/hexanos como eluyente para proporcionar 621 mg de un sólido de color blanco después del secado al vacío.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl $_3$) δ 7,45 - 7,30 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,67 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,66 - 2,32 (m, 2H), 2,16 - 1,79 (m, 3H), 1,52 - 1,03 (m, 4H).

Preparación de (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarbonitrilo (54b)

5 Se disolvió *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-cianociclohexil]carbamato de bencilo (0,26 g, 1,02 mmol) en THF (15 ml) y se trató con 0,13 g de catalizador de Pearlman al 20 % (50 % húmedo en peso). La suspensión se desgasificó con hidrógeno durante 2 min y después se puso en una atmósfera de hidrógeno estática. Después de 135 min, el análisis por TLC no mostró material de partida restante. La suspensión se filtró a través de Celite, se lavó con THF y se desgasificó con nitrógeno seguido de la adición de ¹Pr₂NEt (0,21 ml, 1,23 mmol) y 5-cloro-3-(5-fluoro-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 1a, (0,48 g, 1,02 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante una noche a 45 °C, después se concentró a sequedad, se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando gradiente de EtOAc al 0-60 %/hexanos para proporcionar 293 mg de un sólido de color blanco.

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,15 - 8,05 (m, 3H), 7,37 - 7,23 (m, 2H), 5,01 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,13 (s, 1H), 2,75 (d, *J* = 23,0 Hz, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,20 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 2,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,78 - 1,43 (m, 4H), 1,26 (s, 1H).

Preparación de (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarbonitrilo (54c)

20 Se suspendió (1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexanocarbonitrilo, 54b, (0,29 g, 0,55 mmol) en MeOH (15 ml) y se añadió metal de sodio y la mezcla se calentó a 45 °C. El sodio se disolvió por adelantado del compuesto. La mezcla se dejó en agitación hasta que se completó por TLC y LCMS. Se concentró a un volumen de reducido, después se inactivó con una mezcla 1:1 de NH₄Cl acuoso saturado:agua (1 ml) y después se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío para dar 0,3 g de un sólido de color amarillo que se absorbió sobre gel de sílice y se purificó usando 40 g de columna Isco con el siguiente gradiente usando MeOH al 20 :DCM en forma del eluyente: 0-25 %/6 min mantenimiento 4 min; 25-50 %/4 min mantenimiento 9 min para dar 146 mg de un sólido de color blanco. LCMS (MeOH al 10-90 %:agua con ácido fórmico).TR LCMS 4,01 ES+ 371, ES- 369.

30 Preparación de (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarboxamida (847)

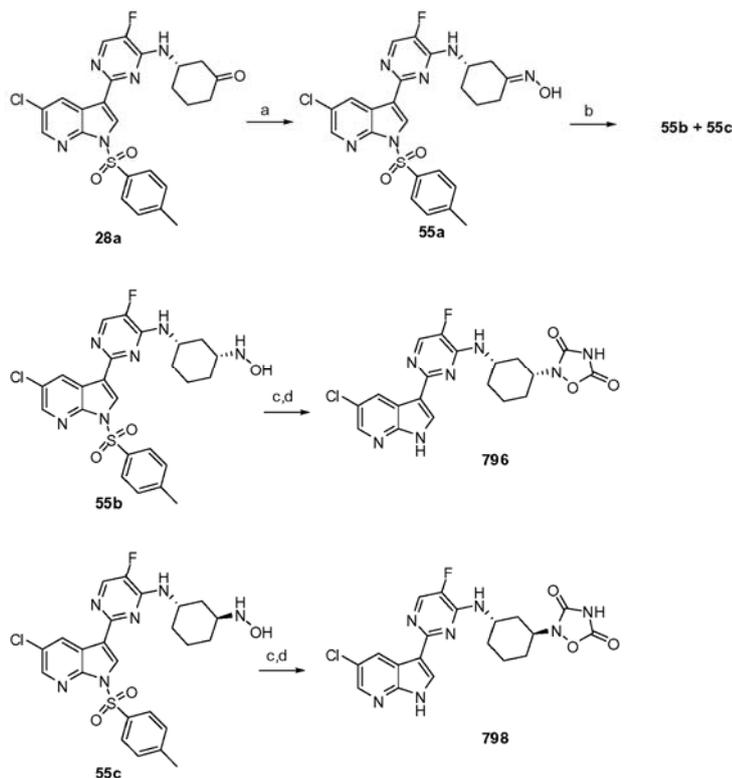
35 Una muestra de (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarbonitrilo se trató con HCl 4 N/dioxano y se calentó a 78 °C durante una noche. Se concentró a sequedad, después se inactivaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y se añadió CH₂Cl₂ para dar una suspensión. Se filtró y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 189 mg de un residuo de color naranja que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-10 %:CH₂Cl₂) para proporcionar 9,9 mg de un sólido: LCMS (MeOH al 10-90 %:agua con ácido fórmico): TR 3,79 min ES+ 389.

40 Preparación de *N*-((1*S*, 3*R*)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)ciclohexil)-2-(5-cloro-1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (855)

45 Una suspensión de dibutil(oxo)estaño (0,016 g, 0,064 mmol) y (1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexano-carbonitrilo (54c) (0,043 g, 0,107 mmol) en tolueno (3 ml) se trató con azido(trimetil)silano (0,200 ml, 1,507 mmol). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C durante una noche. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente del 25-50 % de MeOH al 20 %:DCM que contenía modificador al 0,5 % de AcOH). Las fracciones combinadas se concentraron a sequedad para dar un residuo que se trituró con éter después se secó al vacío a 45 °C para proporcionar 44 mg de un sólido de color amarillo.

50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,33 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,41 - 8,04 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,54 - 3,06 (m, 3H), 2,67 - 2,31 (m, 1H), 2,23 - 1,33 (m, 6H).

Esquema de referencia 55

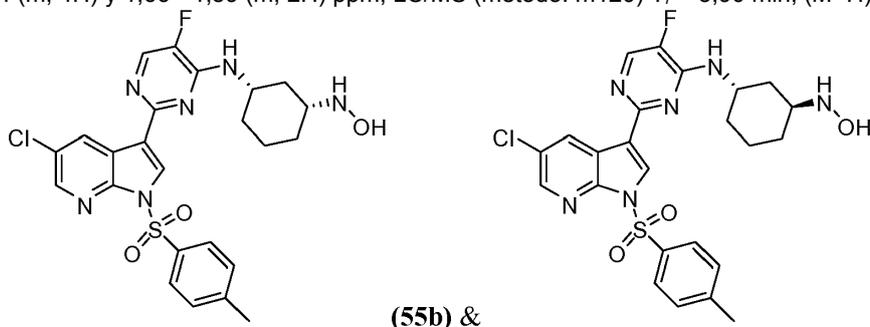


(a) hidroxilamina-HCl, EtOH; (b) 5-etil-2-metil-piridinio borano, HCl, MeOH; (c) cloruro de N-(oxometileno)carbamoilo, THF; (d) NaOMe, MeOH.

5 Formación de (S)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)ciclohexanona oxima (55a)

10 A una solución de (3S)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirroló[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexanona (0,41 g, 0,81 mmol) en EtOH (8,2 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,11 g, 1,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se calentó a 70 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se suspendió en EtOAc-DCM, se lavó con salmuera semisaturada (2 x) y se filtró a través de un lecho de SiO₂. El residuo resultante se destiló azeotrópicamente con CH₃CN (2 x) para proporcionar un polvo blanquecino que se usó sin purificación adicional.

15 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,29 - 4,15 (m, 1H), 3,79 - 3,74 (m, 0,6H), 2,41 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,30 - 2,16 (m, 2H), 2,06 - 1,84 (m, 4H) y 1,66 - 1,59 (m, 2H) ppm; LC/MS (método: m120) T_r = 3,90 min, (M+H) 529,44.



20 2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-((1S,3R)-3-(hidroxiamino)ciclohexil)pirimidin-4-amina (55c) y 2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-((1S,3S)-3-(hidroxiamino)ciclohexil)pirimidin-4-amina (55b) :

25 A una solución agitada de (S)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanona oxima (0,20 g, 0,38 mmol) y HCl (0,19 ml de 6 M, 1,134 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió (5-etil-2-metil-piridinio borano (0,12 ml, 0,76 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la reacción se

interrumpió con NaHCO₃. La mezcla se extrajo sucesivamente con Et₂O, EtOAc, CH₂Cl₂ y EtOAc. Cada porción orgánica se lavó con salmuera y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 20-100 %-hexanos) proporcionó los isómeros *cis*-4 (74 mg) y *trans*-3 (64 mg).

5 2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-((1*S*,3*S*)-3-(hidroxiamino)ciclohexil)pirimidin-4-amina (estereoisómero - 3)

10 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,83 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (*s*, 1H), 8,33 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,07 - 8,04 (*m*, 1H), 7,37 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,17 (*m*, 1H), 3,07 - 3,00 (*m*, 1H), 2,34 (*m*, 1H), 2,14 - 2,08 (*m*, 1H), 1,93 (*t*, *J* = 3,5 Hz, 2H), 1,66 - 1,53 (*m*, 1H) y 1,44 - 1,12 (*m*, 3H) ppm; LC/MS TR = 3,64 min, (M+H) 531,47.

15 2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(hidroxiamino)ciclohexil)pirimidin-4-amina (estereoisómero - 4)

15 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,84 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,53 (*s*, 1H), 8,32 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,07 - 8,04 (*m*, 1H), 7,37 (*d*, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,58 - 4,54 (*m*, 1H), 3,26 - 3,23 (*m*, 1H), 2,38 (*s*, 3H), 1,98 - 1,83 (*m*, 4H) y 1,69 - 1,60 (*m*, 4H) ppm; LC/MS TR = 3,67 min, (M+H) 531,47.

20 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il-amino)ciclohexil)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-diona (796)

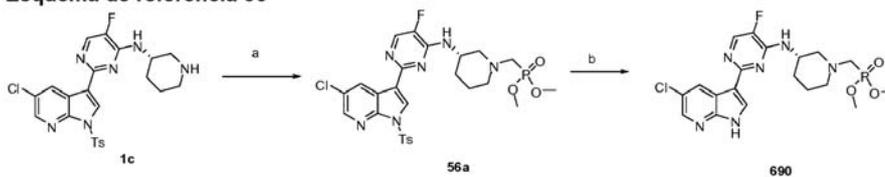
25 A una solución de 2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-((1*S*, 3*R*)-3-(hidroxiamino)ciclohexil)pirimidin-4-amina, 55b, (0,072 g, 0,136 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C se le añadió *N*-(oxometileno)carbamoilo cloruro (0,014 ml, 0,176 mmol). Se formó un sólido de color blanco inmediatamente. La suspensión se agitó y se sometió a ultrasonidos para hacer una suspensión uniforme. Después, se añadió CH₂Cl₂ (1 ml) para ayudar a solvatar la suspensión. Después de 135 min, la mezcla se trató con NaOMe (2 ml, 25 % p/v). Después de 2 min, la mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado y se acidificó con HCl 1 M. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El análisis por HPLC preparativa proporcionó el producto deseado (25 mg).

30 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,73 (*s*, 1H), 8,52 (*s*, 1H), 8,38 (*s*, 1H), 8,31 (*s a*, 1H), 4,34 (*m*, 1H), 2,60 - 2,56 (*m*, 1H), 2,27 (*m*, 1H), 2,08 (*m*, 3H) y 1,89 - 1,78 (*m*, 3H) ppm; LC/MS TR = 3,12 min, (M+H) 446,45.

35 2-((1*S*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il-amino)ciclohexil)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-diona (798)

35 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,67 (*s*, 1H), 8,56 (*s*, 1H), 8,38 (*s*, 1H), 8,31 (*s a*, 1H), 4,47 (*m*, 1H), 4,21 (*m*, 1H), 2,41 (*m*, 1H), 2,22 (*m*, 1H), 2,10 - 1,90 (*m*, 3H), 1,72 (*m*, 2H) y 1,50 (*m*, 1H) ppm; LC/MS TR = 3,37 min, (M+H) 446,34.

Esquema de referencia 56



40 (a) paraformaldehído, metoxifosfonoiloximatano, tamices 4 A, tolueno, 90 °C, (b) NaOMe, MeOH.

45 Formación de (3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il-amino)piperidin-1-il)metilfosfonato de (S)-dimetilo (56a)

50 A una solución de 2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirroló[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluoro-*N*-[(3*S*)-3-piperidil]pirimidin-4-amina, 1c, (2,00 g, 3,99 mmol) en tolueno seco se le añadieron 4 angstrom de tamices moleculares y metoxifosfonoiloximatano (0,97 g, 0,81 ml, 8,78 mmol). Mientras se agitaba en una atmósfera de nitrógeno, se añadió en porciones paraformaldehído (0,90 g, 9,98 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 90 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando gradiente de MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar 2,0 g del producto deseado. TR LCMS = 4,47 (M+H) 623,3.

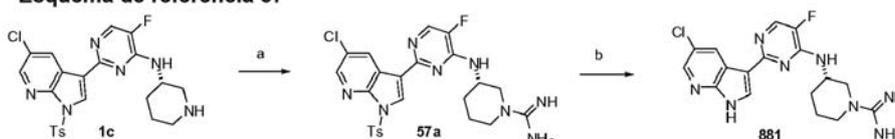
55 Formación de (3-(2-(5-cloro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il-amino)piperidin-1-il)metilfosfonato de (S)-dimetilo (690)

A una solución de 2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirroló[2,3-b]piridin-3-il]-*N*-[(3*S*)-1-(dimetoxifosforilmetil)-3-piperidil]-5-

fluoro-pirimidin-4-amina, 56a, (1,00 g, 1,61 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió metanolato sódico (20 ml de 25 % p/v, 92,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando gradiente de MeOH al 0-10 %:CH₂Cl₂ para proporcionar 270 mg de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (300,0 MHz, DMSO) δ 12,33 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,21 - 3,16 (m, 1H), 2,96 - 2,90 (m, 3H), 2,33 - 2,20 (m, 2H), 1,99 - 1,94 (m, 1H), 1,80 - 1,60 (m, 2H) y 1,47 - 1,35 (m, 1H) ppm; TR LCMS = 3,84 (M+1) 469,47.

Esquema de referencia 57



(a) clorhidrato de pirazol-1-carboxamida, ¹Pr₂NEt, 4 A de tamices, tolueno, 90 °C (b) NaOMe, MeOH.

Formación de ((S)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)piperidina-1-carboximidamida (57a)

A una solución de clorhidrato de pirazol-1-carboxamida (0,12 g, 0,80 mmol) y 2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-N-[(3S)-3-piperidil]pirimidin-4-amina, 1c, (0,40 g, 0,80 mmol) en DMF (0,9 ml) se le añadió ¹Pr₂NEt (0,14 ml, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó en agua, se filtró, se lavó con más cantidad agua, y después con éter. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando gradiente de MeOH al 5-20 %/CH₂Cl₂ (eluatos de producto con MeOH al 20 %) para proporcionar 190 mg del producto deseado.

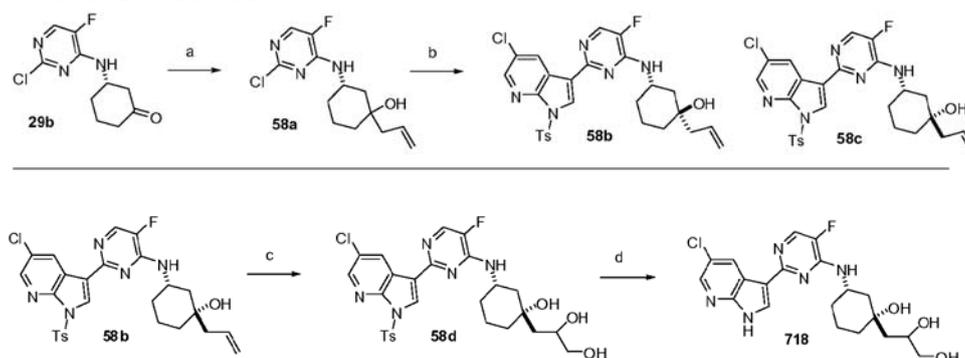
RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,73 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,50 - 8,45 (m, 2H), 8,33 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,42 (m, *J* = 9,0 Hz, 6H), 3,87 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,03 (c, *J* = 10,9 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,11 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 1,90 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,68 (dd, *J* = 24,5, 13,9 Hz, 2H); TR LCMS = 3,07 (M+1) 543,34.

Formación de (S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidina-1-carboximidamida(881)

A una solución de (3S)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]piperidina-1-carboxamida, 57b, (0,18 g, 0,32 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió metanolato sódico (3 ml de 25 % p/v, 13,88 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 min, la mezcla se concentró al vacío para dar un sólido de color amarillo claro. El residuo en bruto se purificó a través de HPLC preparativa (MeOH/HCl acuoso al 1 %) para proporcionar el producto deseado.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 3H), 4,29 (s, 1H), 4,08 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,16 - 2,95 (m, 2H), 2,17 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 1,81 - 1,57 (m, 2H); TR LCMS = 2,03 (M+1) 389,27.

Esquema de referencia 58



(a) 3-bromoprop-1-eno, polvo de Zn, DMF (b) 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, Pd(Ph₃P)₄, Na₂CO₃, acetonitrilo, agua, 120 °C, microondas, (c) OsO₄, piridina, 4-

metilmorfolina-*N*-óxido, terc-butanol, agua, THF, 120 °C (d) NaOMe, MeOH.

Formación de (3*S*)-*t*-alil-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanol (58a)

5 A una solución de (3*S*)-3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]ciclohexanona, 29b, (0,60 g, 2,46 mmol) y 3-bromoprop-1-eno (0,43 ml, 4,92 mmol) en DMF se le añadió polvo de Zn (0,32 g, 4,92 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se diluyó en una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando gradiente de EtOAc al 0-50 %/hexanos para proporcionar 553 mg del producto deseado, 58a, en forma de un aceite. LC/MS - dos picos correspondientes a dos productos diastereoméricos: 286,4 (M+H), TR = 3,41 y 3,78.

15 Formación de (1*R*, 3*S*)-1-alil-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanol y (1*R*, 3*S*)-1-alil-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanol (58b y 58c)

En un tubo para microondas se puso 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,57 g, 1,32 mmol) y (3*S*)-1-alil-3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]ciclohexanol, 58a, (0,32 g, 1,10 mmol) en acetonitrilo (12 ml) y Na₂CO₃ (1,65 ml de una solución acuosa 2 M, 3,31 mmol). La mezcla se desoxigenó con nitrógeno durante 15 min. A la mezcla se le añadió *tetraquis* trifenil fosfina paladio (0) (0,03 g, 0,02 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 20 min. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc al 10-60 %/hexanos para proporcionar dos diastereómeros:

25 Diastereómero 1 (mancha más polar - 58c): TR LCMS = 4,45 min, (M+H) = 556,48
Diastereómero 2 (mancha menos polar - 58b): TR LCMS = 4,48 min (M+H) = 556,48

Formación de 3-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)propano-1,2-diol (58d)

30 A una solución de (3*S*)-1-alil-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexanol, 58c, (0,30 g, 0,54 mmol) en 2-metil-2-propanol (9,23 ml), THF (3,69 ml) y agua (1,85 ml) se le añadieron piridina (0,09 ml, 1,08 mmol) y tetraóxido de osmio (0,27 ml de 2,5 % p/v, 0,03 mmol) y *N*-óxido de 4-metilmorfolina (0,07 ml, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó en una solución acuosa saturada de bisulfito sódico y se extrajo dos veces con isopropanol al 20 %/CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con más solución acuosa saturada de bisulfito sódico, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH al 5-10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar 175 mg del producto deseado en forma de una mezcla racémica, 58d.

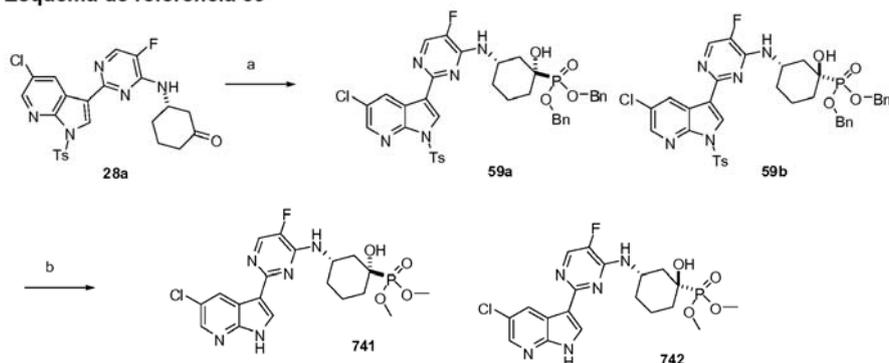
40 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,77 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,25 - 8,23 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,74 (dd, *J* = 7,6, 13,5 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,97 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,76 - 4,72 (m, 1H), 4,54 - 4,51 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,99 - 1,91 (m, 2H), 1,77 - 1,63 (m, 4H) y 1,57 - 1,46 (m, 4H) ppm; TR LCMS = 4,31 (M+H) 590,5.

45 Formación de 3-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)propano-1,2-diol (718)

50 A una solución de 3-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)propano-1,2-diol, 58d, (0,11 g, 0,18 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió metanolato sódico (2 ml de una solución al 25 % p/v, 9,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 min, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo dos veces con IPA al 20 %/CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH al 5-20 %:CH₂Cl₂ para proporcionar 56 mg de un sólido de color blanco.

60 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12,29 (s, 1H), 8,71 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 2,8, 4,5 Hz, 1H), 8,15 (t, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,77 (dd, *J* = 3,8, 10,5 Hz, 1H), 4,54 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,00 - 1,97 (m, 2H), 1,82 - 1,63 (m, 4H) y 1,59 - 1,45 (m, 4H) ppm; TR LCMS = 3,71 (M+1) 436,48.

Esquema de referencia 59



(a) benciloxifosfonoiloximetilbenceno, trietilamina, 95 °C, microondas, (b) NaOMe, MeOH.

- 5 Formación de (1*S*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexilfosfonato de dibencilo y (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexilfosfonato de dibencilo (59a y 59b)

10 A una solución de (3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexanona, 28a, (0,40 g, 0,78 mmol) en benciloxifosfonoiloximetilbenceno (2,58 ml, 11,67 mmol) se le añadió trietilamina (0,22 ml, 1,56 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 15 horas. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, se lavó de nuevo con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar 518 mg de una mezcla de diastereómeros, que contiene parte de benciloxifosfonoilmetilbenceno. La mezcla se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. TR LCMS = 4,6 (M+H) 776,32.

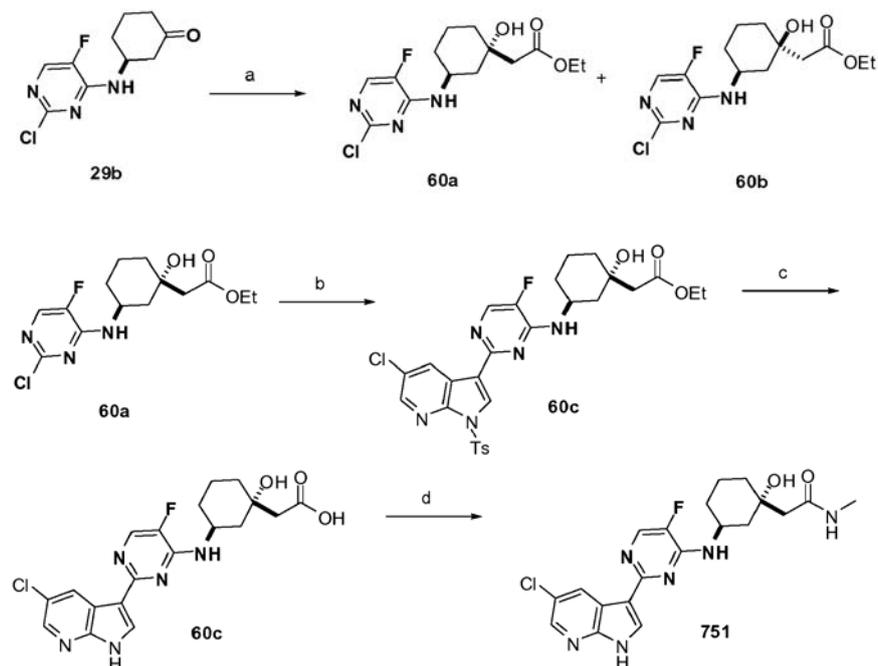
20 Formación de (1*S*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexilfosfonato de dimetilo y (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexilfosfonato de dimetilo (741, 742)

25 A una solución de (1*R*, 3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-1-dibenciloxifosforil-ciclohexanol y (1*S*, 3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-1-dibenciloxi en MeOH se le añadió metanolato sódico y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 min, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo dos veces con IPA al 20 %/CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 0-5 %:CH₂Cl₂ para eluir las impurezas, 5 %-10 % para eluir dos manchas del fondo.

30 Diastereómero 1 [741]: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,73 (dd, *J* = 10,1, 6,3 Hz, 6H), 2,30 - 2,15 (m, 1H), 2,04 - 1,86 (m, 1H), 1,85 - 1,50 (m, 6H); TR LCMS = 3,82 (M+1) 470,5.

35 Diastereómero 2 [742]: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,30 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,55 - 4,36 (m, 1H), 3,71 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 3,68 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 2,00 - 1,72 (m, 3H), 1,71 - 1,41 (m, 2H), 1,39 - 1,18 (m, 1H); TR LCMS = 3,70 (M+1) 470,5.

Esquema de referencia 60



Formación de 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxi-ciclohexil)etanoato de etilo (60a)

5 Se calentó polvo de cinc (1,61 g, 24,62 mmol) con una pistola de calor en una atmósfera de N₂. Se añadió THF (8,0 ml), después se añadió una solución de cloro(trimetil)silano (0,63 ml, 4,93 mmol) en THF (8,0 ml) y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de cinc se le añadió lentamente una solución de 2-bromoacetato de etilo (2,73 ml, 24,62 mmol) en THF (6,0 ml). Después, se añadió una solución de (3*S*)-3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]ciclohexanona, 29b, (2,00 g, 8,21 mmol) en THF (6,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y después se concentró al vacío. Se añadieron EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y el producto se extrajo con más cantidad de EtOAc (3 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos:EtOAc) separó 2 productos. El primer pico era 60a (2,05 g, 6,18 mmol, 75 %). LCMS+: 332,20 a 3,57 min (MeOH al 10-90 %, grad. 3/5/realización, ácido fórmico).

15 Formación de 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)etanoato de etilo (60c)

20 A una solución de 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,31 g, 0,72 mmol) en acetonitrilo (6,0 ml) se le añadió 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)etanoato de etilo, 60a, (0,20 g, 0,60 mmol) y se desgasificó en una atmósfera de N₂. Se añadió Na₂CO₃ (0,90 ml de 2 M, 1,81 mmol) seguido de Pd(PPh₃)₄ (0,10 g, 0,09 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se sometió a microondas a 120 °C durante 30 min. El material se concentró a presión reducida, después se diluyó en EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, después se extrajo con más cantidad de EtOAc (3 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El material se diluyó en DCM y la cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos:EtOAc) dio 217 mg del producto 60c. LC MS+: 602,49 en 4,62 min (MeOH al 10-90 %, grad. 3/5/realización, ácido fórmico).

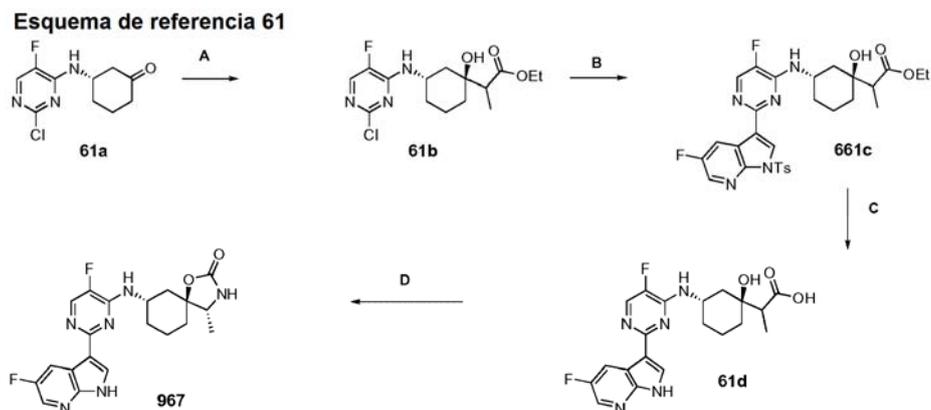
30 Formación de ácido 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)etanoico (60d)

35 A una solución de 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)etanoato de etilo, 60c, (0,14 g, 0,22 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadió LiOH (1,12 ml de una solución acuosa 1 M, 1,12 mmol). La reacción se sometió a microondas a 130 °C durante 30 min, se neutralizó con HCl (0,56 ml de 2 M, 1,12 mmol), se concentró a presión reducida, se diluyó en tolueno y se concentró (2 x) para dar 60d que se usó sin purificación adicional. LC MS+: 420,30 en 3,05 min (MeOH al 10-90 %, grad. 3/5/realización, Ácido Fórmico).

40 Formación de 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)-*N*-metiletanamida (751)

A una solución de ácido 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-

hidroxiciclohexil)etanoico, 60d, (0,032 g, 0,076 mmol) en MeCN (1,6 ml) y DMF (1,6 ml) se le añadieron HATU (0,058 g, 0,152 mmol), Metanamina (0,154 ml de una solución 2 M, 0,305 mmol) e $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,053 ml, 0,305 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (Agua/HCl:MeOH). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para dar 29 mg de 751 en forma de la sal HCl.



Formación de 2-((1S, 3S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)propanoato de etilo (61b). (EtapA):

Se calentó polvo de cinc (1,21 g, 18,47 mmol, 3 equiv.) con una pistola térmica en una atmósfera de N_2 . A THF (6,0 ml) se le añadió una solución de cloro(trimetil)silano (0,47 ml, 3,69 mmol) en THF (6,0 ml), se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, después se calentó a reflujo y se enfrió. A la mezcla de cinc se le añadió lentamente una solución de 2-bromopropanoato de etilo (3,34 g, 18,47 mmol) y (3S)-3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]ciclohexanona (61a) (1,50 g, 6,16 mmol) en THF (6,0 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y después se concentró al vacío. Se añadieron EtOAc y NaHCO_3 acuoso saturado y el producto se extrajo con EtOAc (3 x), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos:EtOAc) separó 2 productos. El primer producto eluyó en acetato de etilo al 20-35 % y el segundo producto al 35-40 %. Las fracciones del 2º producto se concentraron al vacío para dar 760 mg de 61b. LCMS+: 346,23 a 3,35 min (MeOH al 10-90 %, grad. 3/5/realización, Ácido Fórmico).

Formación de 2-((1S, 3S)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)propanoato de etilo (61c).

A una solución de 5-fluoro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina (0,21 g, 0,38 mmol) en acetonitrilo (3,6 ml) se le añadió 2-((1S, 3S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)propanoato de etilo (61b) (0,12 g, 0,35 mmol) y se desgasificó en una atmósfera de N_2 . Se añadió Na_2CO_3 (0,52 ml de una solución acuosa 2 M, 1,041 mmol) seguido de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,06 g, 0,052 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó en un microondas a 120 °C durante 30 min. El material se concentró a presión reducida, después se diluyó en EtOAc y NaHCO_3 acuoso saturado, después se extrajo con más cantidad de EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El material se diluyó en CH_2Cl_2 y la cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos:EtOAc) dio el producto 200 mg de 61c. LCMS+: 600,35 en 4,22 min (MeOH al 10-90 %, grad. 3/5/realización, Ácido Fórmico).

Formación de ácido 2-((1S, 3S)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)propanoico (61d).

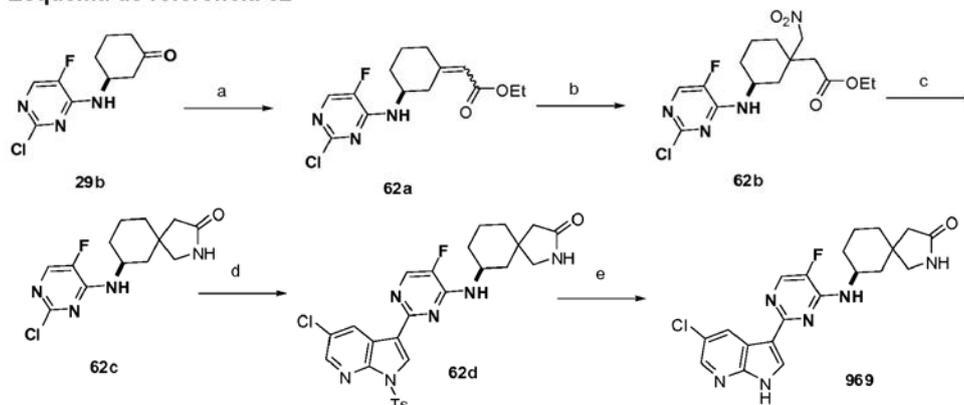
A una solución de 2-((1S, 3S)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)propanoato de etilo (61c) (0,20 g, 0,33 mmol) en THF (3 ml) se le añadió LiOH (3 ml de una solución acuosa 1 M, 3,0 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 2 días a temperatura ambiente, después se neutralizó con HCl (1,5 ml de 2 M, 3,0 mmol), se concentró a sequedad, se diluyó en tolueno y se concentró de nuevo (2 x) para dar 61d que se usó sin purificación adicional. LCMS+: 418,32 en 2,62 min (MeOH al 10-90 %, grad. 3/5/realización, Ácido Fórmico).

Formación de (4R, 5S, 7S)-7-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-4-metil-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-2-ona (967).

A una solución de ácido 2-[(1S, 3S)-3-[[5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]-1-hidroxiciclohexil]propanoico (61d) (0,095 g, 0,228 mmol) en tolueno (5 ml) y trietilamina (0,048 ml, 0,341 mmol) se le añadió (azido(fenoxi)fosforil)oxibenceno (0,059 ml, 0,273 mmol). La reacción se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa

(Agua/HCl:MeOH) para separar los diastereómeros. Para eliminar una cantidad traza de material de partida sobrante, el primer pico se diluyó en MeOH (1 ml) y se pasó a través de un cartucho PL-HCO₃ MP SPE para obtener la base libre. Después, este material se saló (HCl en agua) y se concentró al vacío para dar 16 mg de 967 en forma de la sal HCl.

Esquema de referencia 62



5

Formación de 2-(3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexilideno)etanoato de (S)-etilo (62a).

A una solución de (3S)-3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]ciclohexanona (29b) (2,00 g, 8,21 mmol) en tolueno (40 ml) se le añadió 2-trifenilfosforanilideneacetato de etilo (4,29 g, 12,31 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una noche, después se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos:EtOAc). El producto deseado eluyó en acetato de etilo al 15 %. Las fracciones limpias se combinaron y se concentraron para dar 2,57 g de 62a. LCMS+: 314,18 en 3,75 min (MeOH al 10-90 %, grad. 3/5/realización, Ácido Fórmico).

15

Formación de 2-((3S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-(nitrometil)ciclohexil)etanoato de etilo (62b)

A una solución de 2-(3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexilideno)etanoato de (S)-etilo, 62a, (2,58 g, 8,22 mmol) en nitrometano (44,53 ml, 822,3 mmol) se le añadió 1,1,3,3-tetrametilguanidina (1,55 ml, 12,33 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una noche, después se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos:EtOAc) y después por una segunda cromatografía (CH₂Cl₂:MeOH al 20 % en CH₂Cl₂). Las fracciones que contenían producto puro se combinaron y se concentraron para dar 1,8 g de 62b LCMS+: 375,32 en 3,64 min (MeOH al 10-90 %, grad. 3/5/realización, Ácido Fórmico).

20

Formación de (7S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-azaespiro[4,5]decan-3-ona (62c)

A una solución de 2-((3S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-(nitrometil)ciclohexil)etanoato de etilo, 62b, (1,60 g, 4,27 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Níquel Raney (0,03 g, 0,43 mmol). La reacción se agitó en un aparato Parr a 40 psi (275,79 kPa) de H₂ durante una noche. La reacción se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH al 20 % en CH₂Cl₂) para dar 155 mg de 62c. LCMS+: 299,13 en 2,87 min (MeOH al 10-90 %, grad. 3/5/realización, Ácido Fórmico).

30

Formación de (7S)-7-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-azaespiro[4,5]decan-3-ona (62d).

35

A una solución de 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina (0,083 g, 0,195 mmol) en acetonitrilo (1,6 ml) se le añadió (7S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-azaespiro[4,5]decan-3-ona (62c) (0,053 g, 0,177 mmol) y se desgasificó en una atmósfera de N₂. Se añadió Na₂CO₃ acuoso (0,266 ml de una solución 2 M, 0,5320 mmol) seguido de Pd(PPh₃)₄ (0,031 g, 0,027 mmol). La reacción se cerró herméticamente, se calentó en un microondas a 120 °C durante 30 min y después se concentró al vacío. El material se diluyó en CH₂Cl₂ y por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de Hexanos:EtOAc y después MeOH al 20 % en CH₂Cl₂. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para dar 91 mg de 62d. LCMS+: 569,26 en 4,20 min (MeOH al 10-90 %, grad. 3/5/realización, Ácido Fórmico).

40

Formación de (7S)-7-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-azaespiro[4,5]decan-3-ona (969).

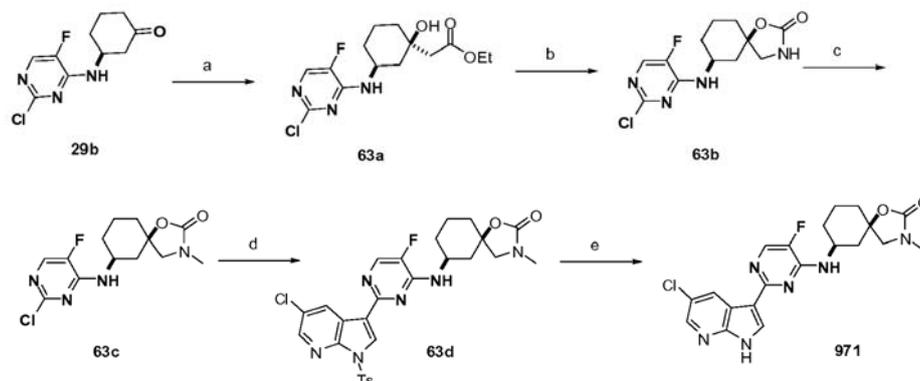
45

A una solución de (7S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-azaespiro[4,5]decan-3-ona, 62d, (0,091 g, 0,159 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió NaOMe (2 ml de 25 % p/v, 9,255 mmol). La reacción se agitó durante 0,5 horas y después se concentró al vacío. El material se purificó por HPLC de fase inversa (Agua/HCl:MeOH) para dar una mezcla de diastereómeros. Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y se concentraron

50

para dar 50 mg de la sal HCl de 969.

Esquema de referencia 63



Formación de 2-((1S, 3S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)etanoato de etilo (63a)

5 Se calentó polvo de cinc (1,61 g, 24,62 mmol) con una pistola térmica en una atmósfera de N₂. Se añadió THF (8,0 ml), después se añadió una solución de cloro(trimetil)silano (0,63 ml, 4,93 mmol) en THF (8,0 ml), se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, después se calentó a reflujo y se enfrió. A la mezcla de cinc se le añadió una solución de 2-bromoacetato de etilo (2,73 ml, 24,62 mmol) en THF (6,0 ml), y después se añadió una solución de (3S)-3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]ciclohexanona, 29b, (2,00 g, 8,21 mmol) en THF (6,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y después se concentró al vacío. Se añadieron EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y el producto se extrajo con más cantidad de EtOAc (3 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos:EtOAc) separó 2 productos. Las fracciones que contenían el segundo pico (secundario) se combinaron y se concentraron para dar 470 mg de 63a. LCMS+: 332,13 en 3,2 min (MeOH al 10-90 %, grad. 3/5/realización, Ácido Fórmico).

Formación de (5S, 7S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-2-ona (63b).

20 A una solución de 2-((1S, 3S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)etanoato de etilo, 63a, (0,40 g, 1,20 mmol) en MeOH seco (6 ml) se le añadió hidrazina (0,75 ml, 23,4 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró en una corriente de N₂. La reacción se diluyó con HCl (20 ml de una solución 1 M, 20 mmol) hasta que se hizo ácida y se enfrió a 0 °C - 5 °C. Después, se añadió lentamente NaNO₂ (1,44 ml de una solución 1 M, 1,44 mmol). Se añadió 1:1 de benceno:CHCl₃ (20 ml) y la mezcla se agitó. La capa orgánica se separó y se añadió lentamente a benceno a reflujo. Se calentó a reflujo durante 0,5 h y después se concentró. La cromatografía de gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH al 20 % en CH₂Cl₂) dio 92 mg de producto puro 63b. LCMS+: 301,15 a 2,76 min (MeOH al 10-90 %, grad. 3/5/realización, Ácido Fórmico).

Formación de (5S, 7S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3-metil-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-2-ona (63c)

30 Una solución de (5S, 9S)-9-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-2-ona, 63b, (0,049 g, 0,163 mmol) en DMF (8,2 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (0,010 mg, 0,244 mmol) seguido de MeI (0,011 ml, 0,179 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y se concentró al vacío. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y el producto se extrajo con EtOAc (3 x), se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El material se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH al 20 % en CH₂Cl₂) para dar 63b. LCMS+: 315,19 en 2,83 min (MeOH al 10-90 %, grad. 3/5/realización, Ácido Fórmico).

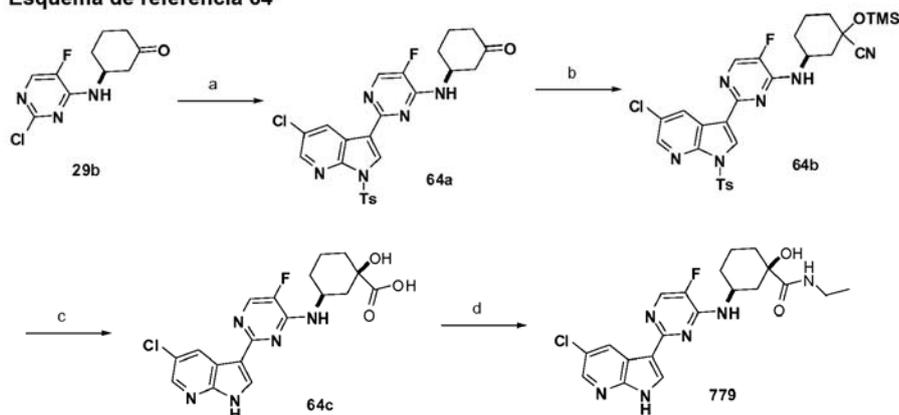
Formación de (5S,7S)-7-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3-metil-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-2-ona (63d)

40 A una solución de 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina (0,031 g, 0,0724 mmol) en acetonitrilo (0,570 ml) se le añadió (5S, 7S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3-metil-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-2-ona, 63c, (0,019 g, 0,060 mmol) y se desgasificó en una atmósfera de N₂. Se añadió Na₂CO₃ (0,091 ml de 2 M, 0,1810 mmol) seguido de Pd(PPh₃)₄ (0,010 g, 0,009 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó en un microondas a 120 °C durante 30 min. Después, la mezcla se concentró al vacío. El material se diluyó en CH₂Cl₂ y la cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos:EtOAc después MeOH al 20 % en CH₂Cl₂) dio el producto 63d. LCMS+: 585,25 en 4,17 min (MeOH al 10-90 %, grad. 3/5/realización, Ácido Fórmico).

(5S,7S)-7-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3-metil-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-2-ona (971)

A una solución de (5*S*, 7*S*)-7-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-3-metil-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-2-ona, 63d, (0,035 g, 0,060 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió NaOMe (2 ml de 25 % p/v, 9,255 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min, después se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (Agua/HCl:MeOH). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto 971 en forma de la sal HCl.

Esquema de referencia 64



Formación de (3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexanona (64a)

Un tubo para microondas se puso 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina (2,13 g, 4,93 mmol) y (3*S*)-3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]ciclohexanona en DME (22,2 ml) y una solución acuosa de Na₂CO₃ acuoso (5,13 ml de una solución 2 M, 10,26 mmol). La mezcla se desoxigenó con nitrógeno durante 20 min. A la mezcla de reacción se le añadió *tetraquis* trifenilfosfano paladio (0,47 g, 0,41 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando gradiente de EtOAc al 10-80 %/hexanos proporcionó (3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexanona, 64a.

Formación de (3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-1-trimetilsililoxi-ciclohexanocarbonitrilo (64b)

A una solución de (3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]ciclohexanona, 64a, (0,58 g, 1,13 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadieron diyodocinc (0,36 g, 1,13 mmol) y trimetilsililformonitrilo (0,30 ml, 2,26 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 600 mg de (3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-1-trimetil-sililoxi-ciclohexanocarbonitrilo, 64b.

Formación de ácido (1*S*,3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-1-hidroxi-ciclohexanocarboxílico (64c)

Se calentó (3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-1-trimetilsililoxi-ciclohexanocarbonitrilo, 64b, (0,57 g, 0,93 mmol) en HCl (20 ml de solución 12 M, 240,0 mmol) a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 200 mg de ácido (1*S*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-1-hidroxi-ciclohexanocarboxílico, 64c.

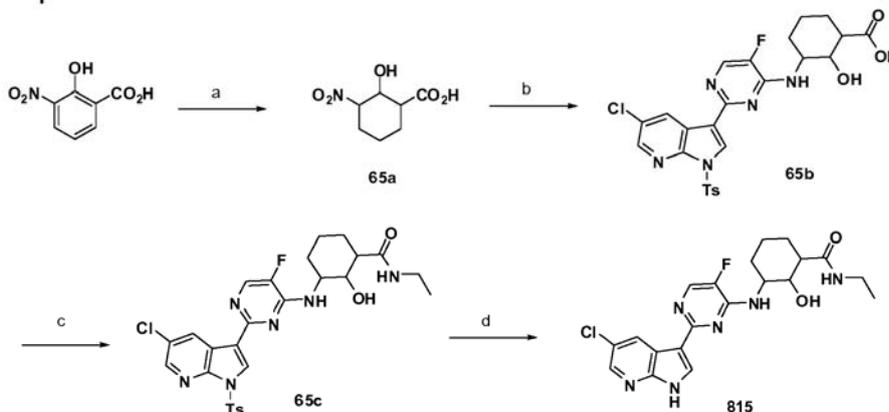
RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,70 (*d*, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (*s*, 1H), 8,37 (*d*, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (*d*, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,37 - 4,57 (*m*, 49H), 3,38 - 3,26 (*m*, 26H), 2,42 (*dd*, *J* = 13,3, 4,2 Hz, 2H), 2,15 (*d*, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,07 - 1,87 (*m*, 3H), 1,77 (*dd*, *J* = 18,1, 8,6 Hz, 3H); LCMS: 406,35 (M+1).

Formación de (1*S*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-*N*-etil-1-hidroxi-ciclohexanocarboxamida (779)

Se disolvió ácido (1*S*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-1-hidroxi-ciclohexanocarboxílico, 64c, (0,040 g, 0,090 mmol) en DMF (3 ml), después se añadieron ¹Pr₂NEt (0,047 ml, 0,271 mmol) y etanamina (0,135 ml de una solución 2 M, 0,271 mmol) seguido de HATU (0,080 g, 0,210 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. La solución se evaporó y el producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 10 mg de (1*S*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-*N*-etil-1-hidroxi-ciclohexanocarboxamida, 779.

RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ 8,72 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 8,48 (s, 2H), 8,34 (dd, $J = 23,7, 3,9$ Hz, 3H), 4,99 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H), 4,88 (s, 1H), 4,85 - 4,67 (m, 32H), 3,44 - 2,95 (m, 4H), 2,29 (dd, $J = 13,5, 4,1$ Hz, 3H), 2,11 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,04 - 1,80 (m, 7H), 1,76 (s, 3H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H); LCMS: 433,42 (M+1).

Esquema de referencia 65



5 **Formación de ácido 3-amino-2-hidroxi-ciclohexanocarboxílico (65a)**

10 Se mezcló ácido 2-hidroxi-3-nitro-benzoico (5,0 g, 27,3 mmol) con HCl (125 ml de 0,5 M, 62,5 mmol) y dioxoplatino (1,0 g, 4,4 mmol) en una botella de hidrogenación. La mezcla se puso en un agitador Parr (50 psi (344,74 kPa) de H_2) durante 24 horas. El catalizador se filtró y se lavó con H_2O caliente. El filtrado se evaporó para proporcionar ácido 3-amino-2-hidroxi-ciclohexanocarboxílico en forma de una mezcla de estereoisómeros que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 **Formación de ácido 3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclohexanocarboxílico (65b)**

20 Se calentó por microondas 5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonil)-pirrolo[2,3-b]piridina, 65a, (0,30 g, 0,64 mmol), ácido 3-amino-2-hidroxi-ciclohexanocarboxílico (0,19 g, 0,97 mmol), $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,45 ml, 2,58 mmol) en una solución de DMF (23,2 ml) a 130 °C durante 10 min. El disolvente de la mezcla de reacción se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 240 mg de ácido 3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclohexanocarboxílico, 65b, en forma de una mezcla de estereoisómeros.

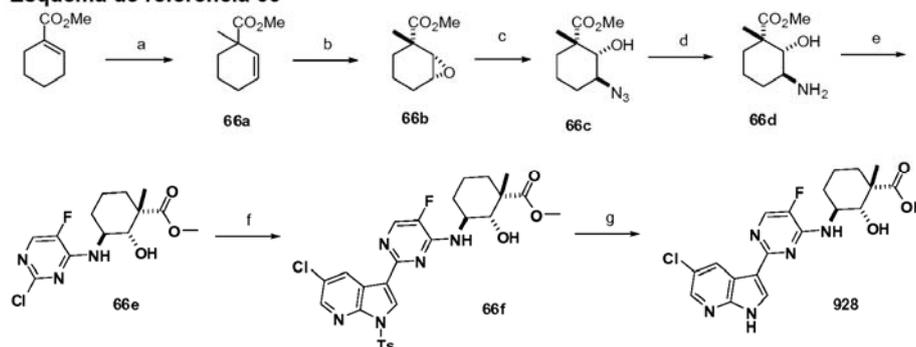
25 **Formación de 3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-N-etil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxamida (65c)**

30 Se añadió ácido 3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclohexanocarboxílico, 65b, (0,100 g, 0,179 mmol) en DMF (2 ml) e $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,124 ml, 0,714 mmol) y clorhidrato de etanamina (0,029 g, 0,357 mmol) a temperatura ambiente. Después, a la solución se le añadió HATU (0,081 g, 0,214 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con HCl 1 N, una solución acuosa saturada de NH_4Cl y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 **Formación de 3-[[2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-N-etil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxamida (815)**

40 Se trató 3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-N-etil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxamida, 65c, con NaOMe en MeOH. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-[[2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-N-etil-2-hidroxi-ciclohexanocarboxamida en forma de una mezcla de estereoisómeros. LCMS: 433,35 (M+1).

Esquema de referencia 66



Formación de 1-metilciclohex-2-eno-1-carboxilato de metilo (66a)

- 5 A una solución fría (0 °C) de *N*-isopropilpropan-2-amina recién destilada (4,20 ml, 29,96 mmol) en THF (150 ml) en una atmósfera de argón se le añadió gota a gota *n*BuLi (12,65 ml de solución 2,2 M, 27,82 mmol). Después de 15 min, la solución se enfrió a -78 °C y se añadió HMPA seco (4,84 ml, 27,82 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C y después se añadió ciclohexeno-1-carboxilato de metilo (3,00 g, 21,40 mmol). Después de agitar durante 10 min más, se añadió yoduro de metilo (2,00 ml, 32,10 mmol). Después, la solución se dejó calentar a -5 °C durante 2 h. Una solución acuosa saturada de NH₄Cl se vertió en la mezcla naranja. Después de la dilución con hexanos y el lavado con salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó cuidadosamente para dar 3,3 g de 1-metilciclohex-2-eno-1-carboxilato de metilo generado, 66a, que se usó sin purificación adicional.

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,77 (dt, *J* = 10,1, 3,5 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 3,71 - 3,58 (m, 3H), 2,16 (ddd, *J* = 12,9, 7,0, 3,4 Hz, 1H), 2,03 - 1,88 (m, 2H), 1,72 - 1,53 (m, 2H), 1,49 - 1,37 (m, 1H), 1,32 - 1,14 (m, 3H).

Formación de 5-metil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-5-carboxilato de *cis*-metilo racémico (66b)

- 20 Se trató 1-metilciclohex-2-eno-1-carboxilato de metilo, 66a, (3,30 g, 21,40 mmol) con ácido 3-cloroperoxibenzoico (7,39 g, 42,80 mmol) en CH₂Cl₂ (75 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución era transparente pero se observó precipitado de color blanco después de 1 hora. El sólido de color blanco resultante se filtró y se lavó con hexanos, y la filtración se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ seguido de salmuera. Después, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente 100/0 a 10/1 de Hexanos/acetato de etilo) para proporcionar dos productos. La mancha menos polar es un aceite incoloro, que se asignó por RMN 1H como 5-metil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-5-carboxilato de *cis*-metilo (1,2 g) y la segunda fracción es un sólido de color blanco, que es -5-metil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-5-carboxilato de *trans*-metilo (2,2 g).

30 *cis*-Isómero racémico (66b): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,67 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 3,23 - 3,12 (m, 1H), 3,08 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 2,02 - 1,78 (m, 2H), 1,68 (dtd, *J* = 9,7, 6,8, 3,2 Hz, 1H), 1,49 - 1,27 (m, 2H), 1,25 - 1,15 (m, 3H), 1,06 (ddd, *J* = 9,1, 7,4, 3,2 Hz, 1H).

Formación de 3-azido-2-hidroxi-1-metil-ciclohexanocarboxilato de metilo racémico (66c)

- 35 Se añadió 5-metil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-5-carboxilato de *cis*-metilo racémico, 66b, (2,2 g, 12,93 mmol) a un matraz que contenía MeOH (90 ml) y H₂O (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron NH₄Cl (1,38 g, 0,90 ml, 25,86 mmol) y NaN₃ (2,52 g, 38,79 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el aceite se recogió en H₂O y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 900 mg de 3-azido-2-hidroxi-1-metil-ciclohexanocarboxilato de metilo racémico.

45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,74 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 3,64 - 3,43 (m, 2H), 3,25 - 3,05 (m, 1H), 2,25 - 2,09 (m, 1H), 2,00 (ddd, *J* = 9,7, 4,8, 2,9 Hz, 1H), 1,73 - 1,50 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,32 - 1,03 (m, 3H).

Formación de 3-amino-2-hidroxi-1-metil-ciclohexanocarboxilato de metilo racémico (66d)

- 50 Una solución de 3-azido-2-hidroxi-1-metil-ciclohexano-carboxilato de metilo racémico, 66c, (0,90 g, 4,22 mmol) en una mezcla de MeOH (50 ml) y AcOH (10 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) con la presencia de paladio (0,50 g, 0,47 mmol) durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con MeOH. Los filtrados combinados se evaporaron para proporcionar 3-amino-2-hidroxi-1-metil-ciclohexanocarboxilato de metilo en forma de un aceite. Se añadió Et₂O y la sal de ácido acético resultante se agitó durante 0,5 horas y después se filtró para dar 1,0 g de sal del ácido acético de 3-amino-2-hidroxi-1-metil-

ciclohexanocarboxilato de metilo racémico en forma de un sólido de color blanco.

Formación de 3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxi-1-metil-ciclohexanocarboxilato de metilo racémico (66e)

5 A una solución de 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (0,43 g, 2,58 mmol) y sal del ácido acético de 3-amino-2-hidroxi-1-metil-ciclohexanocarboxilato de metilo racémico, 66d, (0,58 g, 2,35 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (8 ml) a temperatura ambiente se le añadió ¹Pr₂NEt (1,23 ml, 7,04 mmol). Después de agitar la reacción durante una noche a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100/0 a 0/100 de Hexanos/EtOAc, Fr = 0,7 en 2/1 de Hexanos/EtOAc) para proporcionar 650 mg de 3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxi-1-metil-ciclohexanocarboxilato de metilo racémico, 66e, en forma de un sólido de color blanco. LCMS: 318,16 (M+1).

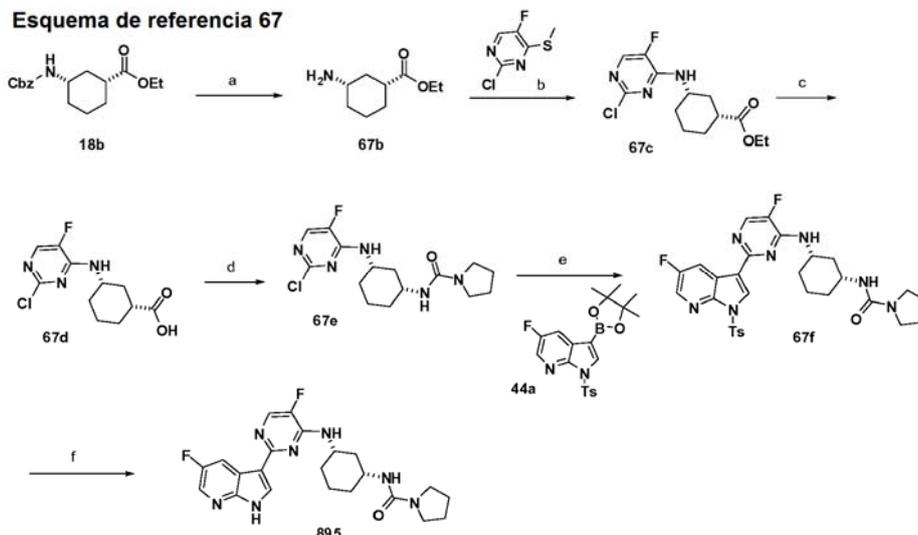
15 Formación de 3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-1-metil-ciclohexanocarboxilato de metilo racémico (66f)

A una solución de 3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxi-1-metil-ciclohexanocarboxilato de metilo racémico, 66e, (0,65 g, 2,05 mmol) y 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina (1,32 g, 3,05 mmol) en THF (20 ml) se le añadió Na₂CO₃ acuoso (3,52 ml de una solución 2 M, 7,04 mmol). La solución se desgasificó con N₂ durante 20 minutos. Se añadió tetraquis trifenilfosfano paladio (0) (0,14 g, 0,12 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. El análisis por LCMS mostró una buena conversión, pero quedo algo de material de partida. Se añadió más Na₂CO₃ 2 N desgasificado seguido de otra porción de *tetraquis* trifenilfosfano paladio (0,14 g, 0,12 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100/0 a 0/100 de Hexanos/EtOAc) para proporcionar 1,0 g de 3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-1-metil-ciclohexanocarboxilato de metilo racémico, 66f. LCMS: 588,26 (M+1).

30 Formación de ácido (1*S*, 2*S*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-1-metil-ciclohexanocarboxílico (928)

Se disolvió 3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-1-metil-ciclohexanocarboxilato de metilo racémico, 66f, (0,100 g, 0,170 mmol) en MeOH (1 ml) y THF (1 ml) y se trató con LiOH acuoso (0,24 ml de una solución 1 M, 0,24 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el material resultante se purificó directamente por HPLC preparativa para proporcionar 20 mg de ácido 3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-1-metil-ciclohexanocarboxílico racémico. Los enantiómeros del material racémico se separaron por purificación de SFC quiral para proporcionar 6 mg de ácido (1*R*, 2*R*, 3*R*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-1-metil-ciclohexanocarboxílico y 6 mg de ácido (1*S*, 2*S*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-1-metil-ciclohexanocarboxílico. LCMS: 420,36 (M+1).

Esquema de referencia 67



45 (a) Pd/C (húmedo, Degussa), hidrógeno, EtOH (b) 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, ¹Pr₂NEt, THF, reflujo (c) LiOH, THF/agua, 50 °C (d) DPPA, Et₃N, THF, 85 °C (e) 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, XPhos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄, 2-metilTHF, agua, 125 °C (f)

Formación de 3-aminociclohexanocarboxilato de (1*R*, 3*S*)-etilo (67b)

5 A una solución de 3-(benciloxicarbonilamino)ciclohexano-carboxilato de (1*R*, 3*S*)-etilo, 18b, (14,0 g, 45,9 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió Pd/C (húmedo, Degussa (2,4 g, 2,3 mmol). La mezcla se evacuó y después se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar un aceite que se usó sin purificación adicional.

Formación de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarboxilato de (1*R*, 3*S*)-etilo (67c)

10 A una solución de 3-aminociclohexanocarboxilato de (1*R*, 3*S*)-etilo, 67b, (5,1 g, 24,1 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (6,0 g, 36,0 mmol) en THF (60 ml) se le añadió diisopropiletilamina (9,6 ml, 55,4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-40%/hexanos) para proporcionar 6,7 g de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexano-carboxilato de (1*R*, 3*S*)-etilo en forma de un sólido de color blanco: TR LCMS = 3,1 (M+H) 302,2.

Formación de ácido (1*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexanocarboxílico (67d)

20 A una solución de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexano-carboxilato de (1*R*, 3*S*)-etilo, 67c, (20,0 g, 66,3 mmol) en THF (150 ml) se le añadió una solución de LiOH hidrato (8,3 g, 198,8 mmol) en 100 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche, a la mezcla de reacción se le añadieron HCl (16,6 ml de una solución 12 M, 198,8 mmol) y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 17,5 g del producto que se usó sin purificación adicional: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 5,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,19 - 4,03 (m, 3H), 3,84 - 3,68 (m, 3H), 2,59 (ddd, *J* = 11,5, 8,2, 3,6 Hz, 2H), 2,38 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,08 (d, *J* = 9,6 Hz, 6H), 1,99 - 1,76 (m, 5H), 1,63 - 1,34 (m, 6H), 1,32 - 1,15 (m, 4H).

Formación de *N*-((1*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexil)-pirrolidina-1-carboxamida (67e)

35 Una solución de ácido (1*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexano-carboxílico, 67d, (8,2 g, 30,0 mmol), (azido(fenoxi)fosforil)oxibenceno (9,7 ml, 45,0 mmol) y trietilamina (5,8 ml, 42,0 mmol) en THF (200 ml) se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 30 minutos hasta que el análisis por LC/MS indicó el consumo completo de ácido carboxílico, 67d. A la mezcla de reacción se le añadió pirrolidina (7,5 ml, 90,0 mmol) y la reacción se calentó a 85 °C durante 15 min más. La mezcla se diluyó en salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄. El producto se aisló (6,25 g) por filtración después de la eliminación parcial del disolvente al vacío: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 5,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,09 (ddd, *J* = 26,9, 13,4, 5,6 Hz, 4H), 3,91 - 3,71 (m, 2H), 3,32 (t, *J* = 6,5 Hz, 7H), 2,45 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 2,08 (dd, *J* = 22,1, 12,0 Hz, 4H), 1,96- 1,82 (m, 9H), 1,54 (dd, *J* = 18,6, 8,5 Hz, 2H), 1,22 - 1,01 (m, 6H).

Formación de *N*-((1*R*, 3*S*)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)ciclohexil)pirrolidina-1-carboxamida (67f)

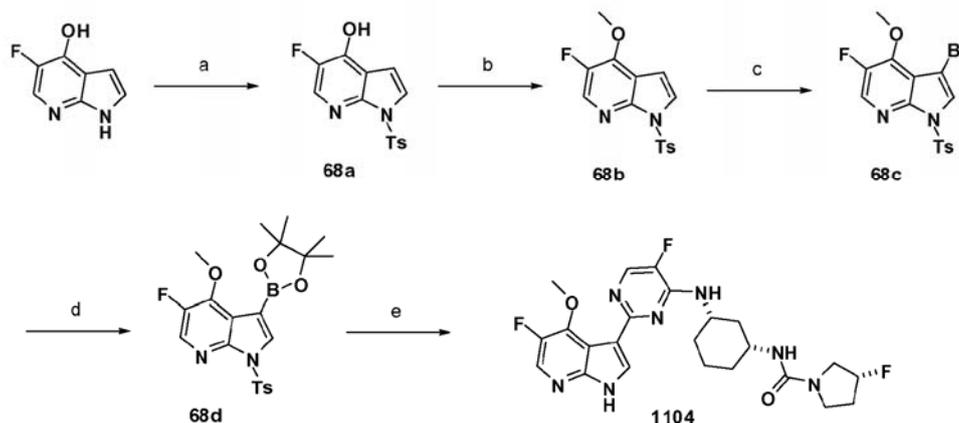
50 Una solución de *N*-((1*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexil)-pirrolidina-1-carboxamida, 67e, (6,8 g, 20,0 mmol), 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, 44a, (12,5 g, 30,0 mmol) y K₃PO₄ (17,0 g, 80,0 mmol) en 2-metil THF (180 ml) y agua (20 ml) se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. A la mezcla se le añadió diciclohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (XPhos) (1,1 g, 2,4 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,5 g, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó en una botella a presión a 125 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 8%/CH₂Cl₂) para proporcionar 11,5 g del producto deseado: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,49 (dd, *J* = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,98 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,37 - 4,16 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,99 - 3,80 (m, 1H), 3,33 (t, *J* = 6,5 Hz, 4H), 2,52 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,29 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,12 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 1,99 - 1,81 (m, 5H), 1,70 - 1,55 (m, 1H), 1,22-1,08 (m, 2H).

Formación de *N*-((1*R*, 3*S*)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamino)ciclohexil)pirrolidina-1-carboxamida (895)

65 A una solución de *N*-((1*R*, 3*S*)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)ciclohexil)pirrolidina-1-carboxamida, 67f, (11,5 g, 19,3 mmol) en THF (150 ml) se le añadió metóxido sódico (4,173 g, 19,31 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 2 minutos, la mezcla se vertió en una solución saturada acuosa de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al

10 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 6,5 g del producto deseado. El producto se convirtió en una sal de HCl por disolución en MeOH (100 ml) y añadiendo 2,4 ml de una solución 12 M de HCl a temperatura ambiente. La solución se agitó a durante 1 hora y la sal HCl se retiró por precipitación y se filtró para proporcionar 7,05 g de la sal HCl: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,36 (s, 2H), 9,05 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 8,49 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 8,41 (dd, *J* = 2,6, 1,4 Hz, 2H), 8,31 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 5,92 (s, 3H), 4,24 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,18 (t, *J* = 6,6 Hz, 7H), 2,07 (dt, *J* = 22,7, 11,5 Hz, 4H), 1,87 (t, *J* = 12,6 Hz, 4H), 1,77 (dd, *J* = 8,0, 5,3 Hz, 7H), 1,65 - 1,13 (m, 8H).

Esquema de Referencia 68



(a) TsCl, NaH, DMF, 45 °C (b) yoduro de metilo, K₂CO₃, DMF (c) bromo, CHCl₃, 0 °C a ta (d) bis(pinacol)diborano, paladio (II) dicloro bis(triciclohexilfosfano), KOAc, 2-metilTHF, 125 °C (e) (*R*)-*N*-((1*R*, 3*S*)-3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida, XPhos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄, 2-metilTHF, agua, 125 °C

Formación de 5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ol (68a)

A una solución de 5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ol (1,2 g, 7,9 mmol) en 80 ml de DMF a 0 °C se le añadió cloruro de toluenosulfonilo (1,8 g, 9,5 mmol) seguido de NaH (0,8 g, 19,7 mmol, 60 % p/p). La reacción se calentó lentamente a 45 °C después de 3 horas y se agitó durante 3 horas más. Después, la mezcla se concentró al vacío. El aceite en bruto se disolvió en 100 ml de EtOAc y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10 %/Hexanos) para proporcionar 1,5 g del producto deseado.

Formación de 5-fluoro-4-metoxi-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (68b)

A una solución de 5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ol, 68a, (0,70 g, 2,29 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió yoduro de metilo (0,14 ml, 2,29 mmol) y K₂CO₃ (0,32 g, 2,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua desionizada y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar 720 mg del producto deseado que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Formación de 5-fluoro-4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (68d)

A una solución fría (0 °C) de 5-fluoro-4-metoxi-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 68b, (0,79 g, 2,45 mmol) en cloroformo (50 ml) se le añadió bromo (0,13 ml, 2,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas y después se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua desionizada y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno y se secó sobre sulfato sódico. El sólido resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 15-30 %/Hexanos) para dar 170 mg del producto deseado.

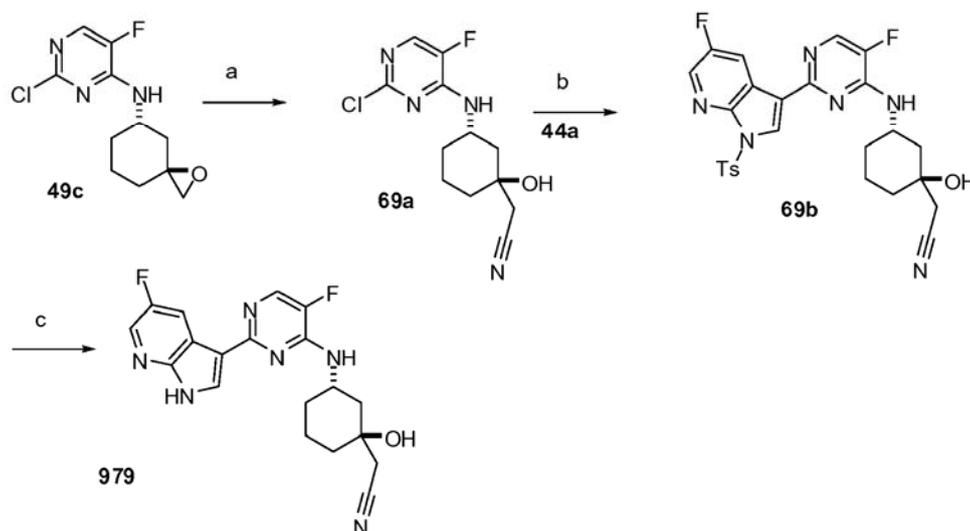
Formación de 5-fluoro-4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (68d)

A una solución de 5-fluoro-4-metoxi-3-bromo-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 68c, (0,17 g, 0,43 mmol) en 2-Me-THF (9 ml) en un vial para microondas se le añadió bis(pinacol)diborano (0,16 g, 0,64 mmol) seguido de acetato potásico (0,23 g, 1,06 mmol) y paladio (II) dicloro bis(triciclohexilfosfano) (0,02 g, 0,02 mmol). El vial de reacción se cerró herméticamente y se irradió con microondas a 125 °C durante 90 minutos. La mezcla se filtró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-30 %/Hexanos) para proporcionar 100 mg del producto deseado.

Formación de (*R*)-3-fluoro-*N*-((1*R*, 3*S*)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-4-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)pirrolidina-1-carboxamida (1104):

5 A una solución de 5-fluoro-4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 68d, (0,100 g, 0,220 mmol) en 2-Me-THF (2 ml) se le añadió (*R*)-*N*-((1*R*, 3*S*)-3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida (0,060 g, 0,170 mmol). Después, se añadieron fosfato potásico (0,130 g, 0,600 mmol) y agua desionizada (0,5 ml) y la solución se desgasificó en un flujo de nitrógeno durante 10 minutos. Después, se añadieron 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (XPhos) (0,006 g, 0,012 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (0,023 mg, 0,026 mmol) y la solución se desgasificó de nuevo en un flujo de nitrógeno durante 5 minutos. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 3 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró y se concentró al vacío. El aceite en bruto se disolvió de nuevo en THF anhidro (5 ml) y se añadió una solución de LiOH 2 N (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa proporcionó 6 mg del producto deseado.

Esquema de referencia 69



15 (a) NaCN, LiClO₄, CH₃CN (b) 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, Na₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, dimetoxietano, 120 °C (c) metóxido sódico, MeOH

Formación de 2-((1*S*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)-etanonitrilo (69a)

20 Una suspensión de 2-cloro-5-fluoro-*N*-[(3*S*)-1-oxaspiro[2,5]octan-7-il]pirimidin-4-amina, 49c, (0,50 g, 1,94 mmol), NaCN (0,11 g, 2,33 mmol) y perclorato de litio (0,25 g, 2,33 mmol) en CH₃CN se calentó a 100 °C en un tubo a presión durante 3 h. La mezcla se diluyó en EtOAc y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) proporcionó el producto deseado: RMN ¹H (300,0 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,28 (quint., *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,16 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,05 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 3H), 1,46 - 1,28 (m, 2H) y 1,17 - 1,06 (m, 1H) ppm; TR LCMS = 2,15 (M+H) 285,34.

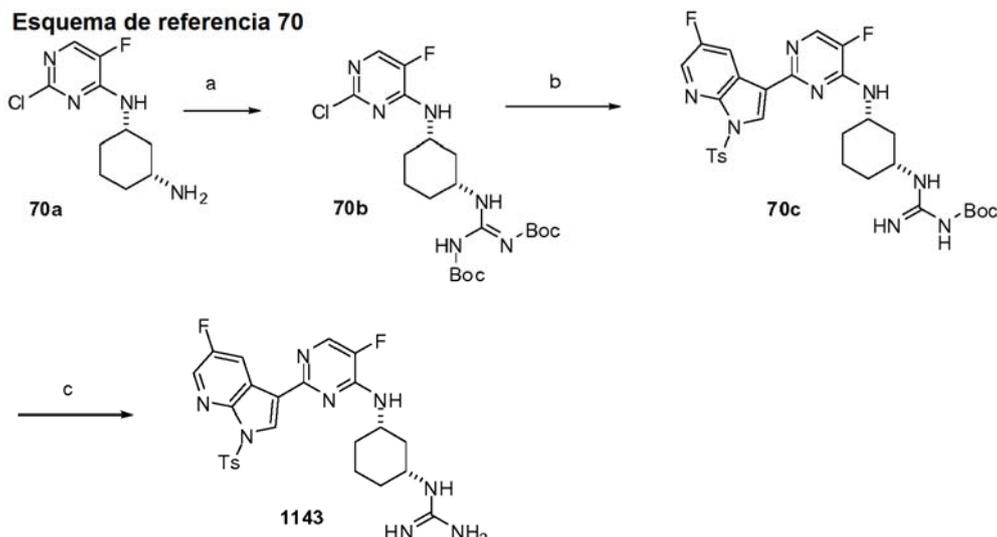
30 Formación de 2-((1*S*, 3*S*)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)etanonitrilo (69b)

35 Una solución de 5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, 44a, (0,23 g, 0,55 mmol), 2-((1*S*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)-etanonitrilo, 69a, (0,14 g, 0,50 mmol) y Na₂CO₃ (0,75 ml de una solución 2 M, 1,50 mmol) en dimetoxietano (15 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió paladio; trifenilfosfano (0,03 g, 0,03 mmol) y se continuó desgasificando la solución durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un tubo a presión durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40 %/Hexanos) para proporcionar 150 mg del producto deseado: TR LCMS = 3,55 (M+H) 539,42.

40 2-((1*S*, 3*S*)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)etanonitrilo (979)

A una solución de 2-((1*S*, 3*S*)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil)etanonitrilo, 69b, (0,14 g, 0,26 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió metóxido sódico (0,06 g, 0,26 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 minutos, la mezcla de reacción se diluyó en EtOAc

y salmuera. La fase orgánica separada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 10 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 46 mg del producto deseado: RMN ¹H (300,0 MHz, MeOD) δ 8,65 (dd, *J* = 2,8, 9,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (dd, *J* = 2,0, 2,5 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 8,0, 15,8 Hz, 1H), 2,64 (s, 2H), 2,20 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,01 (dd, *J* = 3,4, 9,8 Hz, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 2H), 1,33 (dd, *J* = 3,6, 12,4 Hz, 1H) ppm; TR LCMS = 2,31 (M+H) 385,45.



- 10 (a) *N*-(*N*-*tert*-butoxicarbonil-*C*-pirazol-1-il-carbonimidóil)carbamato de *tert*-butilo, CH₂Cl₂ (b) 5-fluoro-1-(*p*-tolylsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, Na₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, dimetoxietano, 120 °C (c) metóxido sódico, THF, MeOH

15 Formación de (*tert*-butoxicarbonilamino)((1*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexilamino)metilenocarbamato de *tert*-butilo (70b)

A una solución de (1*S*, 3*R*)-*N*1-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina, 70a, (0,122 g, 0,500 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió *N*-(*N*-*tert*-butoxicarbonil-*C*-pirazol-1-il-carbonimidóil)carbamato de *tert*-butilo (0,155 g, 0,500 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se usó sin purificación adicional: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,51 (s, 3H), 8,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 3H), 7,88 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 5,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 4,28 - 4,18 (m, 4H), 2,48 (d, *J* = 11,7 Hz, 3H), 2,12 (d, *J* = 9,4 Hz, 3H), 1,87 (dd, *J* = 10,3, 3,5 Hz, 3H), 1,52 (s, 24H), 1,50 (s, 25H), 1,24 - 1,10 (m, 8H); TR LCMS = 3,97 (M+H) 487,12.

25 Formación de *N*-[*N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolylsulfonyl)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]carbamimidóil]-carbamato de *tert*-butilo (70c)

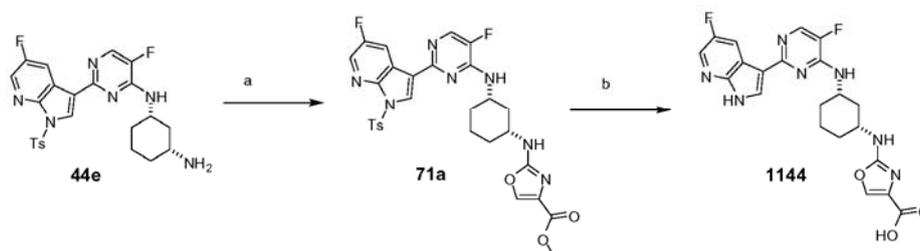
Se desgasificó una solución de (*tert*-butoxicarbonilamino)((1*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)ciclohexilamino)metilenocarbamato de (*Z*)-*tert*-butilo, 70b, (0,200 g, 0,411 mmol), 5-fluoro-1-(*p*-tolylsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-*b*]piridina, 44a, (0,205 g, 0,493 mmol) y Na₂CO₃ (0,616 ml de una solución 2 M, 1,232 mmol) en dimetoxietano (15 ml) durante 30 min. A la mezcla se le añadió paladio trifenilfosfano (0,023 g, 0,021 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un tubo a presión a 120 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La purificación intentada del residuo resultante por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 10 %/CH₂Cl₂) produjo una mezcla que contenía el producto más deseado que se usó sin purificación adicional: TR LCMS = 2,30 (M+H) 641,02.

40 Formación de 1-((1*R*, 3*S*)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)ciclohexil)guanidina (1143)

A una solución de *N*-[*N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolylsulfonyl)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]carbamimidóil]carbamato de *tert*-butilo, 70c, (0,100 g, 0,156 mmol) en THF (20 ml) se le añadió metóxido sódico (0,033 g, 0,156 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 minuto, la mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y una solución acuosa saturada NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 95 mg del producto deseado. A 10 ml de una solución en MeOH del producto se le añadió clorhidrato/IPA (0,031 ml de una solución 5 M, 0,156 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 1 hora después de lo cual el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto, en forma de la sal clorhidrato: RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,63 (s, 1H), 8,40 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,78 - 3,53 (m, 1H), 2,41 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,28 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,18 - 1,98 (m, 2H), 1,69 (dd, *J* = 23,6, 11,8 Hz, 2H), 1,56 - 1,28 (m, 2H); TR LCMS = 1,45 (M+H) 387,06.

Esquema de referencia 71



5

(a) DBU, 2-clorooxazol-4-carboxilato de metilo, DMF, 75 °C (b) LiOH, THF

Formación de 2-((1*R*, 3*S*)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)ciclohexilamino)oxazol-4-carboxilato de metilo (71a)

A una solución de (1*S*, 3*R*)-*N*1-[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina, 44e, (0,089 g, 0,178 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió 2-clorooxazol-4-carboxilato de metilo (0,031 g, 0,195 mmol), seguido de DBU (0,029 ml, 0,195 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se calentó a 75 °C y se dejó en agitación durante 3 horas. Se añadieron 16 mg más del clorooxazol éster y la reacción se calentó a 75 °C durante una noche. La mezcla se diluyó en agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-20 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 28 mg del producto deseado: TR LCMS = 3,73 (M+1) 624,12.

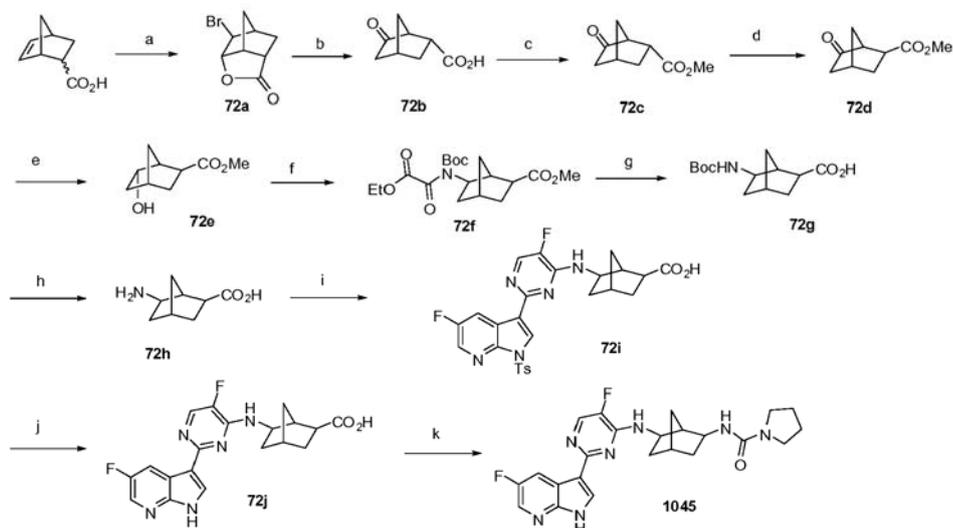
20

Formación de ácido 2-((1*R*, 3*S*)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)ciclohexilamino)oxazol-4-carboxílico (1144)

A una solución de 2-[[1*R*, 3*S*]-3-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]-amino]oxazol-4-carboxilato de metilo, 71a, (0,028 g, 0,045 mmol) en THF (1 ml) se le añadió LiOH (1 ml de una solución 1 M, 1,000 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C a través de irradiación por microondas. Después del calentamiento y la agitación durante 20 minutos, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Todos los volátiles se retiraron en una atmósfera de nitrógeno y por calor. El residuo en bruto se suspendió en MeOH y unas gotas de ácido trifluoroacético se añadieron para protonar la molécula (se produjo la solución). La mezcla se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (CH₃CN al 5-95 %/H₂O) para proporcionar 5 mg del producto deseado en forma de una sal TFA: RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,83 (s, 1H), 8,67 - 8,09 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,18 (m, 5H), 1,34 (d, *J* = 29,6 Hz, 3H); TR LCMS = 1,78 (M+1) 456,07.

30

Esquema de referencia 72



(a) NaHCO₃, Br₂, H₂O (b) NaOH (c) TMSCl, MeOH (d) metóxido sódico, MeOH, 150 °C (e) borohidruro sódico,

35

MeOH (f) 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-oxo-acetato de etilo, DEAD, PPh₃, 85 °C (g) NaOH, MeOH (h) ácido trifluoroacético, CH₂Cl₂, HCl 1 N/éter (i) 5-fluoro-3-(5-fluoro-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, ¹Pr₂NEt, THF (j) hidróxido de litio, THF (k) DPPA, Et₃N, pirrolidina

5 Formación de 6-bromohexahidro-2H-3,5-metanociclopenta[b]furan-2-ona (72a)

A una solución de ácido biciclo[2,2,1]hept-5-eno-3-carboxílico (25,0 ml, 204,3 mmol) en NaHCO₃ (51,5 g, 612,9 mmol) en agua se le añadió gota a gota bromo (32,7 g, 204,3 mmol) a 0 °C. La solución se agitó durante 1 hora y se extrajo con éter, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución 1 N de Na₂S₂SO₃ y salmuera, y después la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 30 g del producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

Formación de ácido 6-oxonorbornano-2-carboxílico (72b)

15 Se trató 6-bromohexahidro-2H-3,5-metanociclopenta[b]furan-2-ona, 72a, (28,0 g, 129,0 mmol) con NaOH (258,0 ml de una solución 2 M, 516,0 mmol) en H₂O (350 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl conc. y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-20 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 16 g de ácido 6-oxonorbornano-2-carboxílico.

20 Formación de 6-oxonorbornano-2-carboxilato de Endo metilo (72c)

Una solución de ácido 6-oxonorbornano-2-carboxílico, 72b, (16,0 g, 103,8 mmol) en metanol (350,0 ml) se trató con TMSCI (42,04 g, 49,11 ml, 387,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10 %/hexanos) para proporcionar 12 g de 6-oxonorbornano-2-carboxilato de *endo* metilo.

Formación de 6-oxonorbornano-2-carboxilato de Exo metilo (72d)

30 Se calentó 6-oxonorbornano-2-carboxilato de *endo* metilo, 72c, (3,5 g, 20,8 mmol) en un tubo cerrado herméticamente en metóxido sódico (2,1 ml de una solución 2 M en metanol, 4,2 mmol) a 150 °C durante 17 horas. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-16 %/hexanos) para proporcionar 3,3 g de 6-oxonorbornano-2-carboxilato de *endo* metilo de partida como la primera fracción (tinción PMA) y 4,0 g del producto *exo* deseado como la segunda mancha. El material de partida recuperado se trató con las mismas condiciones de nuevo para generar 1,0 g más de *exo*-producto deseado.

Formación de 6-hidroxinorbornano-2-carboxilato de metilo (72e)

40 A una solución de 6-oxonorbornano-2-carboxilato de *exo* metilo, 72d, (4,7 g, 27,9 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió borohidruro sódico (1,6 g, 41,9 mmol) en cinco porciones a 0 °C. El análisis por TLC mostró la conversión completa después de 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl para interrumpir la reacción. El MeOH se evaporó a presión reducida y después la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos, Fr = 0,5 en EtOAc al 50 %/hexanos) para proporcionar 3,96 g del producto deseado: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,23 - 4,06 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,37 (s, 1H), 3,03 (dd, *J* = 8,9, 5,5 Hz, 1H), 2,41 (*d*, *J* = 3,9 Hz, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,93 - 1,69 (m, 2H), 1,63 - 1,42 (m, 1H), 1,34 (ddt, *J* = 10,3, 3,2, 1,6 Hz, 1H), 1,20 (*dd*, *J* = 10,4, 0,7 Hz, 1H), 0,77 (dt, *J* = 12,6, 3,4 Hz, 1H).

50 Formación de 6-(*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-2-etoxi-2-oxoacetamido)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de metilo (72f)

A una solución fría (0 °C) de 6-hidroxinorbornano-2-carboxilato de metilo, 72e, (3,2 g, 18,8 mmol) en THF (150 ml) se le añadieron 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-oxo-acetato de etilo (4,9 g, 22,6 mmol) y trifetilfosfina (5,9 g, 22,6 mmol) seguido de la adición gota a gota de azodicarboxilato de diisopropilo (4,5 g, 22,6 mmol). Después, la reacción se calentó a 85 °C se mantuvo a esa temperatura durante 2 días. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 6 g de 6-(*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-2-etoxi-2-oxoacetamido)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de metilo: LCMS 392,34 (M+Na⁺); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,26 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,08 (dt, *J* = 14,3, 7,2 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 2,72 (s, 1H), 2,42 - 2,26 (m, 2H), 2,08 - 1,80 (m, 2H), 1,80 - 1,51 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,38 - 1,25 (m, 3H).

Formación de ácido 6-(*terc*-butoxicarbonilamino)norbornano-2-carboxílico (72 g)

65 A una solución de 6-[*terc*-butoxicarbonil-(2-etoxi-2-oxo-acetil)amino]norbornano-2-carboxilato de metilo, 72f, (0,80 g, 2,17 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió NaOH (4,33 ml de solución 2 N, 8,66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó en HCl 0,5 N en hielo y se extrajo dos veces

con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 600 mg del producto deseado que se usó sin purificación adicional.

Formación de ácido 6-aminobicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico (72h)

5 Una solución de ácido 6-(terc-butoxicarbonilamino)norborno-2-carboxílico, 72 g, en diclorometano (5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (5 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto resultante se disolvió en 2 ml de TFA y se añadió a HCl 1 N en agitación en una solución Et_2O . Después de agitar la mezcla durante 0,5 horas, el precipitado resultante se filtró y se lavó con Et_2O seco para dar
10 ácido 6-aminobicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico.

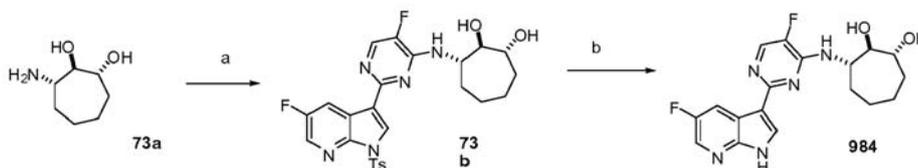
Formación de ácido 6-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)bicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico (72j)

15 A una solución de 5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridina (0,187 g, 0,417 mmol) y ácido 6-aminobicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico, 72h, (0,080 g, 0,417 mmol) en THF (3 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,291 ml, 1,670 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. Se añadió LiOH acuoso (3 ml de una solución 2 M, 6,000 mmol) y la mezcla se calentó durante 7 horas más. La mezcla se diluyó con MeOH, se neutralizó con ácido trifluoroacético, se filtró y el filtrado resultante se purificó por
20 cromatografía HPLC preparativa para proporcionar 50 mg del producto deseado.

Formación de *N*-[6-[[5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]norborno-2-il]pirrolidina-1-carboxamida (1045)

25 A una solución de ácido 6-[[5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]norborno-2-carboxílico, 72j, (0,030 g, 0,078 mmol) en THF (0,375 ml) se le añadieron trietilamina (0,032 ml, 0,234 mmol) y (azido(fenoxi)fosforil)oxibenceno (0,018 ml, 0,085 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2,5 horas, se enfrió a 5 °C, y se trató con pirrolidina (0,010 ml, 0,117 mmol). La reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inyectó directamente en un sistema HPLC preparativo para su
30 purificación para proporcionar el producto en forma de una mezcla racémica. Los enantiómeros individuales se obtuvieron por separación usando purificación quiral por SFC para proporcionar 5,7 mg del producto deseado, así como 1,4 mg del enantiómero.

Esquema de referencia 73



35 (a) $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF, reflujo (b) LiOH 1 N, THF/ H_2O , 130 °C, microondas

Formación de (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)cicloheptano-1,2-diol (73b)

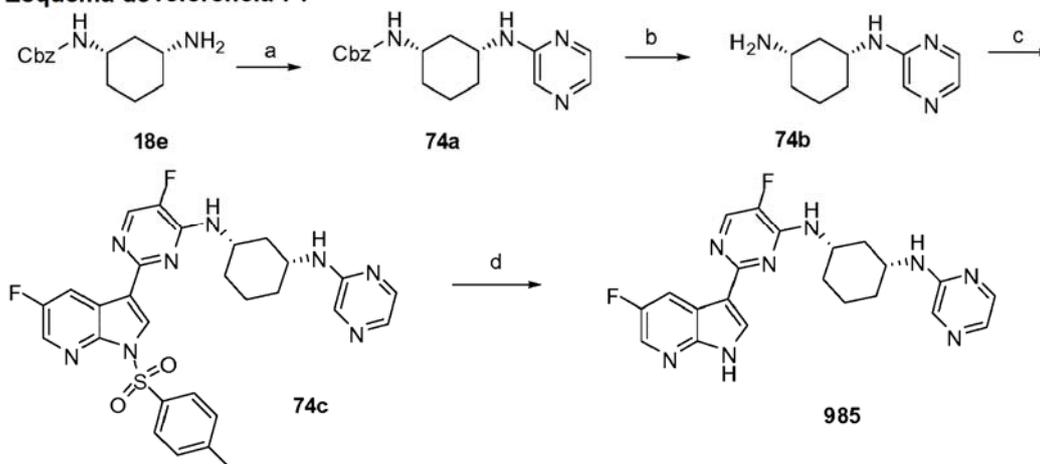
40 Se sintetizó aminodiol, 73a, siguiendo el procedimiento de la bibliografía (JOC 2009, 74, 6735). Se calentaron aminodiol (0,040 mg), diisopropiletilamina (0,054 ml, 0,310 mmol) y 5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-b]piridina (0,139 g, 0,310 mmol) en THF a reflujo durante una noche. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/ CH_2Cl_2) para dar 43 mg del
45 producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (c, J = 2,8 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,08 - 7,94 (m, 3H), 7,20 (d, J = 10,1 Hz, 3H), 5,26 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,21 - 3,99 (m, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,75 - 3,57 (m, 1H), 3,43 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,11 - 1,85 (m, 2H), 1,84 - 1,36 (m, 8H), 1,18 (s, 2H), 0,79 (dd, J = 15,0, 6,8 Hz, 2H). LCMS (+ H): M/Z = 530,29

50 Formación de (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)cicloheptano-1,2-diol (984)

Se añadió LiOH (0,5 ml de una solución 1 N, 0,5 mmol) a (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)cicloheptano-1,2-diol, 73a, en THF (3 ml). La mezcla de reacción se calentó por
55 microondas a 130 °C durante 40 minutos. A la mezcla se le añadió HCl (0,5 ml de una solución 1,25 N en MeOH) y MeOH. La solución se purificó por HPLC preparativa (MeCN/ H_2O al 10-70 %) para dar el producto deseado en forma de la sal TFA. La neutralización y la reacidificación con cloruro de hidrógeno (1 N en MeOH) proporcionó el producto deseado (28 mg) en forma de un sólido de color blanco (sal HCl): RMN ^1H (300 MHz, MeOD) δ 8,52 (s, 1H), 8,48 (d,

$J = 2,8$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,62-4,35 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,11 - 1,43 (m, 8H); ^{19}F RMN (282 MHz, MeOD) δ -137,38-137,51 (m, 1H), -156,06 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H); LCMS (+ H): $M/Z = 376,28$.

Esquema de referencia 74



- 5 (a) CuI, 2-(2- metilpropanoil)ciclohexanona, DMF (b) H₂, Pd/C, MeOH (c) 5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil)pirimidin-3-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrolo[3,3-*b*]piridina (d) LiOH 1 N, THF/H₂O, 130 °C microondas.

Formación de ((1*S*, 3*R*)-3-(pirazin-2-ilamino)ciclohexil)carbamato de bencilo (74a)

- 10 Una suspensión de CuI (0,006 g, 0,030 mmol), *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-aminociclohexil]carbamato de bencilo, 18e, (0,075 g, 0,302 mmol) y carbonato de cesio (0,197 g, 0,604 mmol) en DMF se evacuó y se rellenó de nuevo con nitrógeno múltiples veces. Después, se añadieron 2-yodopirazina (0,036 ml, 0,362 mmol) y 2-(2- metilpropanoil)ciclohexanona (0,020 ml g, 0,121 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó en acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 40 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo.

Formación de (1*R*, 3*S*)-*N*1-(pirazin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina (74b)

- 20 A una solución de bencilo *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-(pirazin-2-ilamino)ciclohexil]carbamato, 74a, (0,040 g, 0,123 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (0,043 g, 0,040 mmol) y la suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante tres horas hasta que el análisis por LCMS indicó la finalización de la reacción. La solución se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró al vacío para dar un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional.

- 25 Formación de (1*S*, 3*R*)-*N*1-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)-*N*3-(pirazin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina (74c)

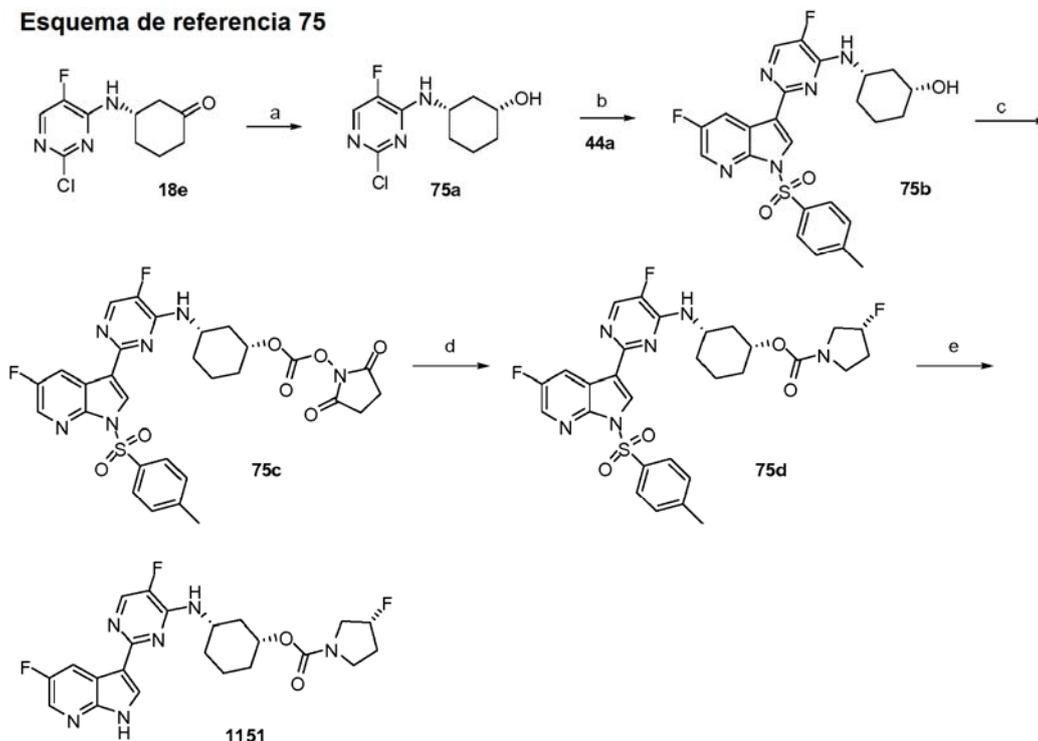
- 30 Una solución de (1*R*, 3*S*)-*N*1-pirazin-2-ilciclohexano-1,3-diamina 74b, diisopropiletilamina (0,30 mmol) y 5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,06 g, 0,13 mmol) en THF (3 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente MeOH al 0-20 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 39 mg del producto deseado: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,91 - 8,72 (m, 1H), 8,50 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 8,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 14,8, 5,9$ Hz, 3H), 7,88 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 16,6, 7,1$ Hz, 3H), 5,91 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,98 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,59 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,34 - 2,09 (m, 2H), 1,99 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 1,72 (dd, $J = 26,6, 13,1$ Hz, 1H), 1,48 - 1,08 (m, 4H). LCMS (+ H): $M/Z = 593,25$

- 40 Formación de (1*S*, 3*R*)-*N*1-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)-*N*3-(pirazin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina (985)

- 45 Se añadió LiOH (0,3 ml de una solución 1 N, 0,3 mmol) a una solución de (1*S*, 3*R*)-*N*1-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)-*N*3-(pirazin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina, 74c, (35 mg) en THF (3 ml) y la reacción se calentó en el microondas a 130 °C durante 40 minutos. Se añadió una solución de HCl (0,5 ml de una 1,25 N en MeOH) y la solución resultante se purificó por HPLC Gilson (MeCN/H₂O al 10-70 % en 8 min) para dar el producto de sal TFA puro. La neutralización y la reacidificación con cloruro de hidrógeno (1,25 N en MeOH) proporcionó 23 mg de la sal HCl del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,76 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,51 (m, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,16 - 3,92 (m, 1H), 2,35 - 2,14 (m, 2H), 2,09 (m, $J =$

13,8 Hz, 1H), 1,63 (d, $J = 11,8$ Hz, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, MeOD) δ -155,25 (s, 1H); LCMS (+ H): M/Z = 439,24.

Esquema de referencia 75



- 5 (a) NaBH₄, MeOH (b) 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 2-Me-THF, agua, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, XPhos, Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, reflujo (c) bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato, ¹Pr₂NEt, CH₃CN (d) (3*R*)-3-fluoropirrolidina, ¹Pr₂NEt, CH₃CN (e) LiOH 2 N, THF

Formación de (1*R*, 3*S*)-3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)ciclohexanol (75a)

10 Se mezcló (3*S*)-3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]ciclohexanona, 18e, (1,05 g, 4,31 mmol) en MeOH (20 ml) y diclorometano (10 ml) y se enfrió a -78 °C usando un baño de hielo seco/acetona externo y se controló con un termómetro interno. Después de 30 minutos, se añadió en una porción NaBH₄ (0,16 g, 4,31 mmol) y continuó la agitación. (Ligera exotermia) y después se enfrió a -78 °C. La reacción se controló por HPLC para determinar el consumo de material de partida ya que se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con salmuera y EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 1,0 g de un sólido espumoso incoloro: el método por LCMS m201: 10-90 de CH₃CN/H₂O, modificador de ácido fórmico, 5 minutos, (C18); TR = 2,08 min, MH⁺ = 246,21.

Formación de (1*R*, 3*S*)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)ciclohexanol (75b)

25 Se purgó K₃PO₄ (2,59 g, 12,21 mmol) en agua (6 ml) y 2-Me-THF (20 ml) con un flujo de nitrógeno durante 30 min. Se añadieron (1*R*, 3*S*)-3-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)amino]ciclohexanol, 75a, (1,00 g, 4,07 mmol) y 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 44a, (2,03 g, 4,88 mmol) y después se purgaron con nitrógeno durante 15 min más. Después, la reacción se calentó a 70 °C y después se cargó con Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,07 g, 0,08 mmol) y X-Phos (0,14 g, 0,28 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. (Nota: El color cambió de púrpura a verde oscuro). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h y 20 min. La reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se trató con 100 ml de salmuera y 100 ml de acetato de etilo y se separaron las dos capas. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se pasaron a través de un lecho de fluoracilo, se secaron sobre Na₂SO₄, se decantaron y se eliminaron del disolvente por evaporación rotatoria para dar el producto en bruto que después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 25-50 %/Hexanos) para proporcionar el producto deseado.

35 ((1*S*, 3*R*)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil) carbonato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (75c)

40 A una solución de (1*R*, 3*S*)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)ciclohexanol, 75b, (0,50 g, 1,00 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,40 ml, 10,01 mmol) se le añadió

carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (1,28 g, 5,01 mmol) en CH₃CN (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se usó la mezcla de reacción tal cual en la siguiente reacción. Uso del método LCMS m201: 10-90 de CH₃CN/H₂O, modificador de ácido fórmico, 5 minutos, (C18); TR = 3,73 min, MH⁺ = 641,43 (fuerte).

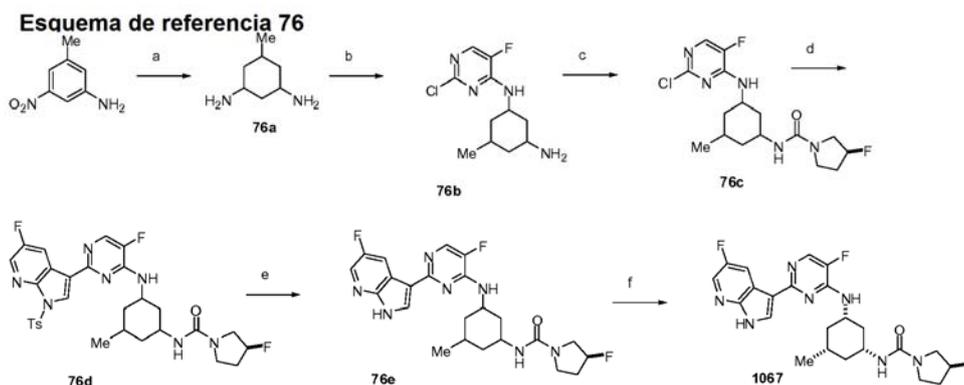
- 5 Formación de 3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-(1*S*, 3*R*)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)ciclohexilo (75d)

10 A [(1*R*,3*S*)-3-[[5-fluoro-2-[5-fluoro-1-(*p*-tolilsulfonyl)pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]ciclohexil]carbonato de (2,5-dioxopirrolidin-1-ilo), 75c, (0,125 g, 0,195 mmol) ya en acetonitrilo se le añadió (3*R*)-3-fluoropirrolidina (0,445 g, 4,991 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas; La reacción se controló por HPLC hasta que no quedó más material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

- 15 Formación de 3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-(1*S*, 3*R*)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)ciclohexilo (1151)

20 A una solución de 3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-(1*S*, 3*R*)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)ciclohexilo en bruto, 75d, (0,119 g, 0,019 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron 5 ml de LiOH 2 N (10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó en cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en la HPLC semi-prep., CH₃CN al 10-70 %/H₂O; tres realizaciones; se combinaron las fracciones homogéneas y el disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y después el disolvente residual se eliminó en el evaporador rotatorio para proporcionar 74 mg del producto deseado: TR LCMS = 2,15 min (M+H) 461,51.

25



- 30 (a) Rh/Al₂O₃, H₂O, 100 °C, 105 atm H₂, 19 h (b) 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, IPA, MeCN, temperatura ambiente (c) CDI, ¹Pr₂NEt, (*S*)-3-fluoropirrolidina, THF, TA, 2 días (d) 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, MeTHF, K₃PO₄, X-Phos, Pd₂dba₃, H₂O microondas, 120 °C, 20 minutos (e) NaOMe al 25 % en MeOH, TA, 30 min. (f) separación por SFC

Formación de 5-metilciclohexano-1,3-diamina (76a)

35 Se añadió 3-metil-5-nitroanilina (10,0 g, 65,7 mmol) a agua (146 ml) y se trató con HCl 6 N (22,5 ml, 135,0 mmol) y rodio al 5 % sobre alúmina (1,9 g, 0,9 mmol). La mezcla se cargó en 105 atm de hidrógeno y se calentó a 100 °C durante 19 horas. La reacción se enfrió, se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad para dar diclorhidrato de 5-metilciclohexano-1,3-diamina (12,9 g, 64,5 mmol) en forma de una mezcla racémica. La sal (6,5 g, 32,5 mmol) se disolvió en alcohol isopropílico (100 ml) y acetonitrilo (100 ml) y se trató con carbonato potásico (25,2 g, 182,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se filtró a través de Celite, y se concentró al vacío para proporcionar 2,2 g de 5-metilciclohexano-1,3-diamina en forma de un aceite de color pardo racémico: TR LCMS = 0,41 (M+1) 128,9.

45 Formación de *N*¹-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-metilciclohexano-1,3-diamina (76b)

50 A una solución de 5-metilciclohexano-1,3-diamina, 76a, (2,2 g, 17,2 mmol) en alcohol isopropílico (40 ml) y acetonitrilo (40 ml) se le añadió 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1,4 g, 8,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró a sequedad y se purificó sobre gel de sílice eluida con 1-metanol al 20 %/diclorometano, para dar 0,6 g de *N*¹-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-metilciclohexano-1,3-diamina racémica: RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 7,85 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,07 (ddd, *J* = 11,9, 7,9, 4,1 Hz, 1H), 3,54 (cd, *J* = 11,3, 4,2 Hz, 1H), 2,82 (tt, *J* = 11,4, 3,7 Hz, 1H), 2,16 (dd, *J* = 15,0, 13,0 Hz, 1H), 1,89 (t, *J* = 13,4 Hz, 2H), 1,50 (dd, *J* = 76,0, 21,9 Hz, 2H), 1,10 (dt, *J* = 17,9, 9,0 Hz, 1H), 0,99 (dd, *J* = 8,5, 5,0 Hz, 3H), 0,81 (ddd, *J* = 23,8, 12,0, 8,2 Hz,

1H); TR LCMS = 1,24 (M+1) 259,1.

Formación de (3S)-N-(3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-5-metilciclohexil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida (76c)

A una solución de N¹-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-metilciclohexano-1,3-diamina, 76b, (0,14 g, 0,54 mmol) en THF (2,5 ml) se le añadieron carbonildiimidazol (0,10 g, 0,60 mmol) e ¹Pr₂NEt (0,28 ml, 1,62 mmol). La reacción se maduró 2 horas a temp. ambiente y se trató con clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina (0,07 g, 0,54 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y después se concentró a sequedad para proporcionar 202 mg de (3S)-N-(3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-5-metilciclohexil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida que se usó sin purificación: TR LCMS = 2,46 (M+1) 374,2, (M-1) 372.

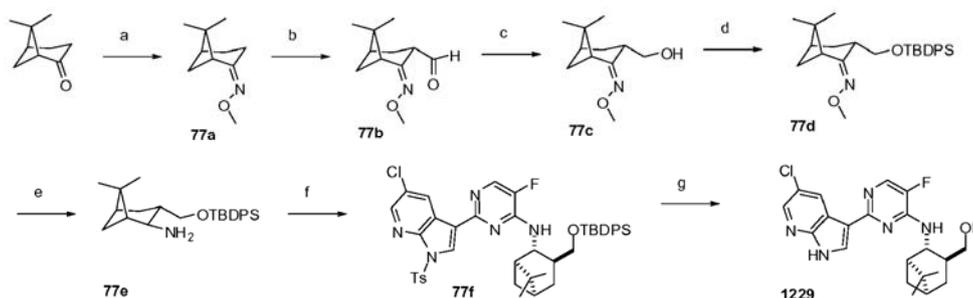
Formación de (3S)-3-fluoro-N-(3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metilciclohexil)pirrolidina-1-carboxamida (76d)

A una solución de (3S)-N-(3-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-5-metilciclohexil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida, XXc, (0,101 g, 0,270 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (4 ml) se le añadió fosfato potásico (0,090 g, 0,950 mmol) en agua (1,2 ml), x-phos (0,027 g, 0,057 mmol) y Pd₂dba₃ (0,015 g, 0,016 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 120 °C, durante 20 minutos, y la fase orgánica se filtró a través de una capa de florisil y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice eluido con EtOAc para proporcionar 127 mg de (3S)-3-fluoro-N-(3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metilciclohexil)pirrolidina-1-carboxamida racémica: TR LCMS = 3,58 (M+1) 628,3, (M-1) 626.

Formación de (S)-3-fluoro-N-((1R, 3S, 5R)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metilciclohexil)pirrolidina-1-carboxamida (76e)

A una solución de (3S)-3-fluoro-N-(3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metilciclohexil)pirrolidina-1-carboxamida, 76d, (0,090 g, 0,143 mmol) en MeOH (2,5 ml) se le añadió metóxido sódico al 25 % en metanol (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado. El metanol se retiró al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc y agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El racemato en bruto resultante se purificó por separación por SFC en una columna quiral. El segundo pico se concentró al vacío para proporcionar 32 mg de (S)-3-fluoro-N-((1R, 3S, 5R)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metilciclohexil)pirrolidina-1-carboxamida enantioméricamente pura en forma de un sólido de color blanco: TR LCMS = 1,89 (M+1) 474,2, (M-1) 472,4; SFC TR = 3,2 min, 15 % MEOH a 5 ml/min en ODH (4,6 x 100), 100 474,2, (M-1) 472,4; SFC TR = 3,2 min, MeOH al 15 % a 5 ml/min en ODH (4,6 x 100), 100 bar, 35C, 220 nm; RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,26 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 9,9, 2,8 Hz, 1H), 8,32 - 8,18 (m, 2H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 53,6 Hz, 1H), 4,35 - 4,00 (m, 1H), 3,81 - 3,09 (m, 12H), 2,24 - 1,77 (m, J = 41,2, 26,1, 10,6 Hz, 4H), 1,74 - 1,51 (m, 1H), 1,51 - 1,22 (m, 1H), 1,14 - 0,70 (m, 4H).

Esquema de referencia 77



(a) (R)-nopinona, clorhidrato de O-metilhidroxilamina, piridina, EtOH (b) nBuLi, THF, -78 °C, formiato de etilo (c) NaBH₄, MeOH (d) TBDPSCl, imidazol, DMF (e) BH₃-THF, THF, 75 °C (f) 5-cloro-3-(5-fluoro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, ¹Pr₂NEt, 75 °C (g) HCl, dioxano

Formación de (1R, 5S)-6,6-dimetilbicyclo[3,1,1]heptan-2-ona O-metil oxima (77a)

A una solución de (1S, 5R)-6,6-dimetilnorpinan-2-ona (3,09 g, 22,35 mmol) en etanol (70 ml) se le añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina (2,05 g, 24,59 mmol) y piridina (1,29 ml, 15,92 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con HCl 1 N y se extrajo dos veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentró al vacío para proporcionar 3,36 g de un aceite incoloro (mezcla de isómeros de oxima) que se usó sin purificación adicional.

Formación de (1*R*, 3*S*, 5*R*)-2-(metoxiimino)-6,6-dimetilbicyclo[3,1,1]heptano-3-carbaldehído (77b)

A una solución fría (-78 °C) de (1*R*, 5*S*)-6,6-dimetilbicyclo[3,1,1]heptan-2-ona *O*-metil oxima, 77a, (1,27 g, 7,59 mmol) en THF (33 ml) se le añadió gota a gota una solución de *n*-butil litio (3,34 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 8,35 mmol). Después de agitar la mezcla 20 min a -78 °C, se añadió gota a gota formiato de etilo (0,61 ml, 7,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas y después se inactivó vertiéndola en una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-20 %/Hexanos) para proporcionar 810 mg de aceite de color amarillo: TR LCMS = 3,54 (M+H) 196,28.

Formación de (1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(hidroximetil)-6,6-dimetilbicyclo[3,1,1]heptan-2-ona *O*-metil oxima (77c)

A una solución de (1*R*, 3*S*, 5*S*)-2-(metoxiimino)-6,6-dimetilbicyclo [3,1,1]heptano-3-carbaldehído, 77b, (0,70 g, 3,58 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,16 g, 4,30 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la reacción se diluyó en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-50 %/Hexanos) para proporcionar 330 mg del alcohol deseado en forma de una mezcla de isómeros de oxima.

Formación de (1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-6,6-dimetil-bicyclo[3,1,1]heptan-2-ona *O*-metil oxima (77d)

A una solución de (1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(hidroximetil)-6,6-dimetilbicyclo[3,1,1]-heptan-2-ona *O*-metil oxima, 77c, (0,32 g, 1,60 mmol) en DMF (6 ml) se le añadieron *tert*-butilclorodifenilsilano (0,55 g, 2,00 mmol) e imidazol (0,22 g, 3,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-15 %/Hexanos) para proporcionar 200 mg de un isómero de oxima y 197 mg del segundo isómero de oxima.

Formación de (1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-6,6-dimetil-bicyclo[3,1,1]heptan-2-amina (77e)

A una solución de (1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-6,6-dimetil-bicyclo[3,1,1]heptan-2-ona *O*-metil oxima, 77d, (0,20 g, 0,46 mmol) en THF (3 ml) se le añadió borano-THF (1,38 ml de una solución 1 M, 1,38 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 18 horas. La mezcla se diluyó en NaOH 1 N (50 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 178 mg de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional: TR LCMS = 2,53 (M+H) 408,54.

Formación de *N*-((1*R*, 2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-6,6-dimetilbicyclo[3,1,1]heptan-2-il)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina (77f)

A una solución de (1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-6,6-dimetil-bicyclo[3,1,1]heptan-2-amina, 77e, (0,20 g, 0,46 mmol) y 5-cloro-3-(5-fluoro-4-(metilsulfenil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,14 g, 0,30 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,61 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 18 horas. La mezcla se diluyó en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-5 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 78 mg del producto deseado.

Formación de ((1*R*, 2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-6,6-dimetilbicyclo[3,1,1]heptan-3-il)metanol (1229)

A una solución de *N*-((1*R*, 2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-6,6-dimetilbicyclo[3,1,1]heptan-2-il)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4-amina, 77f, (0,037 g, 0,046 mmol) en acetonitrilo (1,1 ml) se añadió HCl (0,221 ml de una solución 4 M en dioxano, 0,883 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 18 h, durante las cuales se formó un precipitado. La reacción se concentró al vacío y se trituró tres veces con CH₃CN para proporcionar 4 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300,0 MHz, MeOD) δ 8,72 - 8,64 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 2,33 - 2,26 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,28 - 1,25 (m, 7H) y 1,19 (s, 3H) ppm; TR LCMS = 3,13 (M+H) 416,42.

Ensayo antivirico para influenza

Los ensayos antiviricos se realizaron usando dos métodos basados en células:

Se desarrolló una modificación de la placa de microtitulación de 384 pocillos del método de ensayo del efecto

citopático (CPE) estándar (CPE), similar al de Noah, y col. (Antiviral Res. 73: 50-60, 2006). En resumen, se incubaron células MDCK con compuestos de ensayo y virus de la gripe A (A/PR/8/34), a una baja multiplicidad de infección (MOI aproximada = 0,005), durante 72 horas a 37 °C, y la viabilidad celular se midió usando detección de ATP (CellTiter Glo, Promega Inc.). Los pocillos de control que contienen las células y el virus muestran la muerte celular, mientras que los pocillos que contienen células, virus y compuestos antivíricos activos muestran la supervivencia celular (protección celular). Las concentraciones diferentes de los compuestos de ensayo se evaluaron, por cuadruplicado, por ejemplo, sobre un intervalo de aproximadamente 20 µM a 1 nM. Las curvas de dosis-respuesta se prepararon usando métodos de ajuste de curva de 4 parámetros estándar, y la concentración del compuesto de ensayo que dio como resultado una protección celular del 50 %, o una supervivencia celular equivalente al 50 % de las células no infectadas, se indicó como la CI_{50} .

Se desarrolló un segundo ensayo antivírico basado en células que dependía de la multiplicación de moléculas de ARN específicas del virus en las células infectadas, midiéndose los niveles de ARN directamente usando el método de hibridación de ADN de cadena ramificada (bdNA) (Wagaman y col., J. Virol Meth, 105: 105-114, 2002). En este ensayo, las células se infectan inicialmente en pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos, el virus se deja replicar en las células infectadas y propagarse en rondas adicionales de células, después las células se lisan y el contenido de ARN vírico se mide. Este ensayo se detiene antes que el ensayo CPE, normalmente después de 18-36 horas, mientras que todas las células diana aún son viables. El ARN vírico se cuantifica por la hibridación de los lisados celulares en sondas de oligonucleótidos específicas fijadas a los pocillos de una placa de ensayo, después la amplificación de la señal por hibridación con sondas adicionales ligadas a una enzima indicadora, de acuerdo con las instrucciones del fabricante del kit (Quantigene 1.0, Panomics, Inc.). El ARN vírico de cadena negativa se mide usando sondas diseñadas para el gen de hemaglutinación de tipo A de consenso. Los pocillos de control que contenían las células y los virus se usaron para definir el nivel de replicación vírica del 100 %, y las curvas de dosis-respuesta para los compuestos de ensayos antivíricos se analizaron usando métodos de ajuste de curva de 4 parámetros. La concentración del compuesto de ensayo que da como resultado niveles de ARN vírico iguales a los del 50 % de los pocillos de control, se indicaron como CE_{50} .

Métodos de cultivo de virus y células: Se mantuvieron células de riñón canino Madin-Darby (Colección Americana de Cultivos Tipo CCL-34) en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) complementado con L-glutamina 2 mM, 1.000 U/ml de penicilina, 1.000 µg/ml de estreptomina, HEPES 10 mM, y medio fetal bovino al 10 %. Para el ensayo CPE, el día antes del ensayo, las células se suspendieron mediante tripsinización y se distribuyeron 10.000 células por pocillo en pocillos de una placa de 384 pocillos en 50 µl. El día del ensayo, las células adherentes se lavaron con tres cambios de DMEM que contenía 1 µg/ml de sistema tratado con TPCK, sin suero fetal bovino. Los ensayos se iniciaron con la adición de 30 $TCID_{50}$ del virus y el compuesto de ensayo, en medio que contenía 1 µg/ml de tripsina tratada con TPCK, en un volumen final de 50 µl. Las placas se incubaron durante 72 horas a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO_2 al 5 %. Como alternativa, las células se cultivaron en DMEM + suero fetal bovino como anteriormente, pero el día del ensayo se tripsinizaron, se lavaron 2 veces y se suspendieron en medio celular MDCK EX-Cell sin suero (SAFC Biosciences, Lenexa, KS) y se pusieron placas con pocillos a 20.000 células por pocillo. Después, estos pocillos se usaron para el ensayo después de 5 horas de incubación, sin necesidad de lavado.

Se obtuvo la cepa del virus de influenza A/PR/8/34 (cultivo tisular adaptado) de la ATCC (VR-1469). Se prepararon reservas del virus de pase bajo en células MDCK usando métodos convencionales (WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance, 2002), y se realizaron las mediciones $ACID_{50}$ mediante el ensayo de diluciones seriadas en células MDCK en el formato de ensayo de CPE de 384 pocillos, anterior, y el cálculo de los resultados usando el método Karber.

Los valores de CI_{50} medios (todos medios) para ciertos compuestos específicos se resumen en las Tablas 1-5:

- A: CI_{50} (todos medios) < 5 µM;
- B $5\mu M \leq CI_{50}$ (todos medios) ≤ 20 µM;
- C CI_{50} (todos medios) > 10 µM;
- D CI_{50} (todos medios) > 20 µM;
- E CI_{50} (todos medios) > 3,3 µM.

Los valores medios de CE_{50} (todos medios) para ciertos compuestos también se resumen en las Tablas 1-5:

- A: CE_{50} (todos medios) < 5 µM;
- B $5\mu M \leq CE_{50}$ (todos medios) ≤ 10 µM;
- C CE_{50} (todos medios) > 3,3 µM;
- D CE_{50} (todos medios) > 10 µM.

Como puede observarse en las Tablas 1-5, muchos compuestos descritos en el presente documento mostraron un efecto positivo sobre la supervivencia de las células infectadas con A/PR/8/34, y el efecto inhibitorio sobre la replicación del virus de la influenza A/PR/8/34. Los valores de CI_{50} y CE_{50} ejemplares son como se indican a continuación: El compuesto 428 tenía 0,03 µM de CI_{50} ; el compuesto 895 tenía 0,0008 µM de CI_{50} y 0,001 µM de

CE₅₀; el compuesto 833 tenía 5,6 µM de Cl₅₀ y 3,5 µM de CE₅₀.

Tabla 1: Datos de Cl₅₀, CE₅₀, RMN y LCMS de compuestos de la figura 3:

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1		A	411,38	2,69	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 - 8,16 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,33 (t, J = 4,4 Hz, 0,25H), 6,15 (t, J = 4,3 Hz, 0,5H), 5,96 (t, J = 4,3 Hz, 0,25H), 4,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,81 (ddd, J = 15,5, 4,2, 4,2 Hz, 2H), 2,30 - 2,20 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,72 - 1,61 (m, 2H) y 1,49 - 1,36 (m, 1H) ppm
2			475	3,58	RMN 1H (CD3OD): 1,1-1,3 (3H, m), 1,40-1,50 (3H, m), 1,55-2,10 (4H, m), 2,40-2,45 (1H, m), 3,3-3,5 (2H, m), 3,75-4,10 (4H, m), 5,4-5,5 (1H, m), 8,05-8,20 (3H, m), 8,70-8,80 (1H, m)
3			446,14	2,96	RMN 1H (DMSO): 1,39 (4H, m), 1,542 (1H, m), 1,74 (2H, m), 2,33 (1H, m), 2,61 (1H, m), 2,88 (1H, m), 4,18 (1H, m), 4,37 (1H, m), 5,21 (1H, m), 6,84 (2H, d), 7,33 (2H, d), 7,60 (2H, m), 8,23 (3H, m), 8,63 (1H, d), 12,33 (1H, s)
4	D		327	1,2	500 MHz, MeOD-d4: 8,83(dd, 1H), 8,45(s, 1H), 8,42(dd, 1H), 8,32(d, 1H), 7,65(d, 2H), 7,42(dd, 1H), 7,18(d, 2H), 4,55(m, 1H), 3,4(m, 1H), 2,3(s, 3H), 2,2(m, 2H), 1,95(m, 2H), 1,5(m, 4H)
5			385,3	1,74	
6			401,3	1,68	
7	D		371,1	1,63	
8			421,1	1,82	RMN H (500 MHz, DMSO-d6) 12,98 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,81 - 3,43 (m, 4H), 2,36 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,62 (s, 6H), 0,00 (TMS)
9			403,1	1,69	RMN H (500 MHz, DMSO-d6) 13,01 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,85 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,29 - 5,05 (m, 1H), 3,86 - 3,16 (m, 4H), 1,65 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 1,60 (s, 6H), 0,00 (TMS)
10			403,1	1,74	RMN H (500 MHz, DMSO-d6) 12,99 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,29 - 5,05 (m, 1H), 3,87 - 3,15 (m, 4H), 1,64 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,59 (s, 6H), 0,00 (TMS)
11	A	A	362,2	1,8	
12	D		376,2	1,9	
13	A		362,2	1,8	
14	B	A			(400 MHz, DMSO-d6) : 12,80 (s, intercambiado con D2O, 1H), 8,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,46 (d a, J = 6,4 Hz, intercambiado con D2O, 1H), 4,82 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,27 (quintuplete, J = 6,4 Hz, 1H), 4,14 (quintuplete, J = 5,6 Hz, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H).
15	B	A	461,3	2,68	RMN H (300 MHz, DMSO-d6) 12,32 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,15 (m, 1H), 7,75 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 3,45 (s, 1H), 2,89 - 2,49 (m, 2H), 1,90-1,68 (m, 3H), 1,28 (m, 2H), 1,28 (s, 9H)
16	D	A	461,3	2,63	RMN H (300 MHz, DMSO-d6) 12,31 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 - 8,15 (m, 2H), 7,74 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 3,71 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,53 - 3,35 (m, 3H), 2,86 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 1,90 (s, 2H), 1,68 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 1,41 (s, 2H), 1,28 (s, 9H),
17	B	A	445,3	3,1	
18	B	A	443,3	2,9	
19	D		503,4	2,8	
20	B		460,4	3	
21	A	A	451,3	2,9	

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
22	A	A	486,3	2,9	
23	A	A	419,3	2,8	
24	D		463,2	2,8	
25	A	A	490,3	2,6	
26	A	A	476,3	2,5	
27	A	A	446,4	2,7	
28	D	A	461,4	3,3	
29	B		418,3	2,4	
30	B	A	457,3	3,1	
31	A	A	411,2	2,22	(400 MHz, DMSO-d6) : 12,73 (s, intercambiado con D2O, 1H), 8,85 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,03-7,89 (m, 4H, adición de D2O cambiado a d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,18-1,95 (m, 2H), 1,77-1,23 (m, 6H).
32	A	A	417,4	2,6	
33	A	A	433,3	3	
34	A		431,4	2,8	
35	D		447,4	3,2	
36	A	A	439,3	2,7	
37	A	A	403,3	2,4	
38	A	A	457,4	3,1	
39	A	A	444,4	2,6	
40	D		481,3	2,5	
41	A	A	429,3	2,7	
42	D		459,3	3,1	
43	D		460,3	2,4	
44	A	A	471,3	2,8	
45	A	A	433,3	2,4	
46	D		446,3	2,5	
47	A	A	480,3	2,4	
48	D		471,3	2,4	
49	A	A	429,3	2,7	
50	D		469,3	2,3	
51	A	A	472,9	1,7	
52	A	A	441,3	1,9	
53	B		475,3	1,8	
54	B		477,3	1,7	
55	A	A	501,3	2,5	
56	A	A	479,3	2,9	
57	A	A	443,3	2,8	
58	A		483,3	2,9	
59	A	A	429,3	2,7	
60	A	A	527	3,2	
61	A	A	465,3	2,8	
62	A	A	531,3	3,1	
63	D		539,3	3,2	
64	B	A	519,3	3,1	
65	A	A	519,2	3,1	
66	A	A	515,3	3,2	
67	A	A	579,2	3,3	
68	B	A	481,4	3,2	
69	A	A	511,3	3,2	
70	A	A	515,3	3,3	
71	B		495,3	3,4	
72	B		549,3	3,5	
73	B		499,3	3,3	
74	A	A	445,2	3,1	
75	A	A	498,3	3	
76	A	A	510,3	2,9	
77	B		522,3	2,8	
78	A	A	494,3	3	

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
79	B		548,3	3,3	
80	A	A	503,3	1,9	
81	A	A	529,3	2	
82	D		511,3	1,6	
83	D		473,4	1,6	
84	A	A	499,4	2	
85	B	A	501,3	2,1	
86	A	A	501,3	2,1	
87	A	A	501,3	2,1	
88	A	A	561,3	2	
89	A	A	507,2	2,1	
90	A	A	519,2	2,1	
91	A	A	505,3	1,8	
92	A	A	437,2	2,7	
93	A	A	451,2	2,9	
94	A	A	495,3	2,9	
95	A	A	471,3	3,2	
96	B		535,2	2,9	
97	A	A	471,2	2,9	
98	A	A	497,3	2,9	
99	A	A	457,3	3,1	
100	A	A	471,3	3,1	
101	A	A	467,2	2,5	
102	A	A	455,3	2,7	
103	A		509,3	2,8	
104	A	A	485,3	2,8	
105	A	A	445,3	3	
106	A	A	509,3	3	
107	A	A	521,3	3,2	
108	A	A	501,3	2,8	
109	A	A	525,3	2,7	
110	A	A	461,3	2,5	
111	A	A	403,2	2,4	
112	A	A	494,3	3	
113	A	A	495,3	2,8	
114	D		442,5	1,6	
115	D		377,2	1,286	(400 MHz, DMSO-d6) : 12,99 (m, intercambiado con D2O, 1H), 9,01 (m, intercambiado con D2O, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,32 (s solapado, 1H), 8,29 (s a solapado, intercambiado con D2O, 1H), 7,50-7,20 (m, intercambiado con D2O, 1H), 4,47 -4,40 (m, 1H), 3,53 -3,45 (m, 1H), 2,19 (d a, J = 10,0 Hz, 1H), 2,08 (d a, J = 10,4 Hz, 1H), 1,84 (d a, J = 10,4 Hz, 2H), 1,60-1,29 (m, 4H).
116	D		357,2	3,267	(400 MHz, DMSO-d6) : 12,70 (sobresalto a, intercambiado con D2O, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20-8,06 (sobresalto solapado, intercambiado con D2O, 1H, + a s para una impureza), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35-7,0(m solapado, intercambiado con D2O, 2H), 7,10 (d solapado, J = 8,0 Hz, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,18-1,35 (m, 8H).
117	A	A	486,3	2,8	
118	B		504,2	2,6	
119	A	A	445,4	3,1	
120	A	A	552,4	3,2	
121	D		446,4	2,2	
122	A	A	443,3	2,9	
123	B	A	461,5	3,4	
124	A	A	439,3	3,1	
125	A	A	490,4	2,6	
126	A	A	451,3	2,9	
127	A	A	457,3	3,1	

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
128	A	A	460,4	3	
129	A	A	486,4	2,9	
130	A		500,6	2	
131	A	A	462,7	1,6	
132	D		449,7	2,2	
133	D		405,3	2,3	
134	B		457,3	3,1	
135	D		433,4	2,5	
136	D		469,3	3,2	
137	D		465,4	3,1	
138	D		459,3	2,8	
139	D		465,3	3,2	
140	D		459,3	2,9	
141	D		433,5	1,4	
142	A	A	541,5	2,8	
143	A	A	479,4	2,9	
144	D	A	533,3	3	
145	A	A	507,3	2,9	
146	A	A	533,3	3	
147	A	A	533,3	3,2	
148	A	A	509,3	3	
149	A	A	509,4	3	
150	B		557,3	3,2	
151	A	A	501,4	2,9	
152	A	A	501,2	2,9	
153	A	A	495,3	2,8	
154	B	A	525,4	2,8	
155	A	A	479,4	2,9	
156	A	A	499,4	3	
157	A	A	493,1	2	
158	A		510	2	
159	B	A	418,3	2,3	
160	D	A	451,4	2,1	
161	D	A	463,4	2,8	
162	D	A	480,3	2,8	
163	B	A	467,4	3,1	
164	D	A	443,5	3	
165	D		472,5	2,8	
166	B	A	419,5	2,9	
167	D	B	444,4	2,7	
168	B	A	432,3	2,6	
169	D	B	490,5	2,7	
170	D	A	446,4	2,7	
171	D	B	433,3	3	
172	D		495,5	3,2	
173	A	A	403,3	2,5	
174	D		495,6	2,8	
175	A	A	418,5	2,4	
176	D	A	467,3	2,3	
177	A	A	444,4	2,7	
178	A	A	446,4	2,8	
179	A	A	403,4	2,5	
180	A	A	451,3	2,9	
181	B	A	443,4	3	
182	A	A	432,3	2,6	
183	B	A	433,3	3	
184	D		495,5	2,7	
185	A	A	463,4	2,8	
186	A	A	472,4	2,8	
187	A	A	480,3	2,8	RMN 1H (CDCl ₃): 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 1,3-3,7 (m, 15H).

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
188	A	A	419,4	2,9	
189	A	A	490,5	2,7	
190	B		495,4	3,1	
191	A	A	446,3	2,7	
192	A	A	460,4	2,9	
193	B	A	474,4	3,1	
194	A	A	431,2	2,9	
195	B		513,2	2,5	
196	A	A	432,1	2,6	
197	A	A	446,2	2,7	
198	A	A	453,1	2,9	
199	A	A	439,1	2,8	
200	A	A	453,1	2,9	
201	D	A	481,1	2,6	
202	A	A	478,2	2,7	
203	A	A	458,2	2,8	
204	A	A	462,2	2,5	
205	A	A	476,2	2,6	
206	A		327,2	1,85	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,14 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 3H), 7,81 (s, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,74 (s, 1H) y 1,92 - 1,49 (m, 8H) ppm
207	A	A	328,2	2,22	
208	A	A	417,2	1,9	
209	A	A	483,1	2	
210	D	B	533,1	2,2	
211	B		369,3	2,27	
212	A		383,3	2,42	
213	D		417,3	2,45	
214	D		447,3	2,35	
215	D		384,3	2,27	
216	D		355,3	2,08	
217	B		355,3	1,93	
218	A	A	369,4	2,08	
219	D		383,3	2,23	
220	A		384,3	2,12	
221	B		417,3	2,34	
222	D		447,3	2,25	
223	B		369,3	2,12	
224	B		383,3	2,27	
225	B		397,4	2,38	
226	A		431,3	2,49	
227	B		461,3	2,49	
228	B		398,3	2,31	
229	D		370,3	2,05	
230	D		384,3	2,23	
231	D		398,3	2,35	
232	B		432,3	2,6	
233	B	A	370,3	1,9	
234	B		384,3	2,04	
235	B		398,3	2,2	
236	B		432,4	2,38	
237	B		384,3	2,05	
238	B		398,3	2,19	
239	D		369,3	2,27	
240	D		383,3	2,43	
241	B		417,3	2,48	
242	D		447,3	2,45	
243	D		384,4	2,26	
244	D		355,3	1,97	
245	B		369,3	2,08	
246	D		383,3	2,19	

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
247	D		384,3	2,15	
248	D		370,3	2,05	
249	D		384,3	2,23	
250	D		396,5	2,36	
251	B		432,3	2,64	
252	D		370,4	1,89	
253	D		382,4	1,99	
254	D		398,3	2,12	
255	B		432,4	2,37	
256	B		369,3	2,2	
257	B		383,3	2,31	
258	B		397,3	2,46	
259	B		431,3	2,42	
260	D		461,3	2,36	
261	B		398,3	2,35	
262	D		412,4	2,27	
263	B		446,3	2,6	
264	B		384,3	2,12	
265	D		398,4	2,23	
266	B		412,3	2,38	
267	B		446,4	2,6	
268	B		369,3	2,08	
269	B		383,3	2,27	
270	B		397,3	2,42	
271	B		431,4	2,49	
272	D		461,3	2,46	
273	B		398,3	2,31	
274	B		384,3	2,05	
275	B		398,4	2,2	
276	D		412,4	2,31	
277	A	A	328,2	1,56	
278	D		465,1	2,4	
279	A	A	443,2	2,1	
280	A	A	471,2	2,1	
281	A	A	455,2	2,1	
282	A	A	486,1	2	
283	B		578,2	2,4	
284	A	A	458,2	2	
285	D		498,2	1,6	
286	D		516,2	1,7	
287	D		488,2	1,9	
288	B		488,2	1,9	
289	D		501,2	1,6	
290	B		529,2	1,8	
291	D		488,2	1,9	
292	D		481,2	1,6	
293	A	A	493,2	3,1	
294	D		485,2	3,3	
295	A	A	431,2	2,9	
296	B				(400 MHz, CDCl ₃) : 8,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,80 (s a, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,19 (sobresalto a, 1H), 5,16 (quintuplete, J = 7,6 Hz, 1H), 3,78-3,50 (serie de m, 4H), 2,16-1,91 (serie de m, 4H), 1,58 (d, J = 7,6 Hz, 3H)
297	B				(400 MHz, CDCl ₃) : 8,95 (sobresalto a, intercambiado con D ₂ O, 1 H), 8,83 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, adición de D ₂ O cambiado a s, 1H), 8,07 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,40 (d a, J = 5,6 Hz, 1H), 5,16 (quintuplete, J = 6,8 Hz, adición de D ₂ O cambiado a c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,07-3,50 (serie de m, 4H), 1,70-1,60 (serie de m, 6H), 1,55 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
298	D				(400 MHz, CDCl ₃) : (400 MHz, CDCl ₃) : 9,15 (sobresalto a, intercambiado con D2O, 1H), 8,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J 6,4 Hz, intercambiado con D2O, 1H), 5,30 (quintuplete, J = 6,8 Hz, adición de D2O cambiado con c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,90-3,80 (m, 4H), 2,60-2,40 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
299	D				(400 MHz, CDCl ₃) : 9,15 (sobresalto a, intercambiado con D2O, 1H), 8,83 (s a, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,11-8,07 (m, 2H), 6,99 (s a, intercambiado con D2O, 1H), 5,40 -5,30 (m, 1H), 3,90-3,40 (m, 8H), 2,14 (s, 3H), 1,57 (d solapado con humedad, J = 7,2 Hz, 3H).
300	B				(400 MHz, CDCl ₃) : 9,10 (sobresalto a, intercambiado con D2O, 1H), 8,83 (s a, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,09 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,24 (d a, J = 5,2 Hz, intercambiado con D2O, 1H), 5,30 (quintuplete, J = 7,2 Hz, adición de D2O cambiado con c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,90-3,80 (m, 8H), 1,54 (d solapado, J = 7,2 Hz, 3H).
301	B		460,4	1,712	(400 MHz, DMSO-d ₆ , 7) : 8,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,16 (s a, 1H), 5,25-5,15 (m, 1H), 3,82-3,25 (m, 8H), 1,93 (s a, 3H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
302	B				(400 MHz, DMSO-d ₆) : 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (s a, 1H), 8,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,17 (dc, J = 7,6, 6,8 Hz, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,67-3,49 (m, 3H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
303	D				(400 MHz, DMSO-d ₆) :9,375 (sobresalto a, intercambiado con D2O, 1H), 8,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,36 (d a, J = 6,8 Hz, 1H), 5,33 (c, J= 6,8 Hz, 1H), 3,71-3,61 (m, 4H), 1,71-1,61 (m, 6H), 1,56 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
304	D				(400 MHz, DMSO-d ₆) : 9,09 (s, intercambiado con D2O, 1H), 8,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (s a, 1H), 8,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 6,8 Hz, intercambiado con D2O, 1H), 5,31 (dc J=7,2, 6,8 Hz, 1H), 3,80-3,70 (m, 4H), 2,55-2,40 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,56 (d, J=7,2 Hz, 3H).
305	A	A	460,3	2,58	
306	A	A	453,2	2,5	
307	D		462,3	2,418	(400 MHz, CDCl ₃): 8,90 (s a, intercambiado con D2O, 1H), 8,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,20 (s a, intercambiado con D2O, 1H), 5,40-5,35(m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,90-3,40 (serie de m, 8H), 1,58 (d, J = 7,6 Hz, 3H)
308	D				(400 MHz, CDCl ₃): 9,11 (s, intercambiado con D2O, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10-8,08 (m, 2H), 6,17 (s a, intercambiado con D2O, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,90-3,40 (serie de m, 8H), 2,14 (s,3H), 1,59 (d solapado, J = 6,4 Hz, 3H)
309	B				(400 MHz, DMSO-d ₆): 12,07 (s, intercambiado con D2O, 1 H), 8,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,17 (s a solapado, 1H), 7,16 (s a, 1H), 5,20-5,05 (m, 1H), 3,90-3,40 (serie de m, 8H), 2,56 (s solapado con señal DMSO-d ₆ , 3H), 1,43(s a, 3H), 1,40-1,20 (m, 2H)
310	D				(400 MHz, CDCl ₃): 9,28 (s, intercambiado con D2O, 1H), 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,22 (d a, J = 6,4 Hz, 1H), 5,32 (quint., 6,4 Hz, adición de D2O cambiado a c, J = 6,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,68- 3,49 (serie de m, 8H), 1,57 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
311	D				(400 MHz, CDCl ₃): 9,04 (s, intercambiado con D ₂ O, 1H), 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (d a, J = 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,23 (d a, J = 6,8 Hz, 1H), 5,31 (quint., J = 6,8 Hz, adición de D ₂ O cambiado a c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,68- 3,49 (serie de m, 8H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 3H)
312	A	A			(400 MHz, CDCl ₃):9,72 (s, intercambiado con D ₂ O, 1H), 8,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 7,6 Hz, intercambiado con D ₂ O, 1H), 4,95 (quintuplete, J = 7,2 Hz, 1H), 4,68 (c, J = 7,6 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,18-4,07 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 1,54 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
313	B	A			(400 MHz, DMSO-d ₆ , 80oC): 12,07 (s, intercambiado con D ₂ O, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,14 (s a, intercambiado con D ₂ O, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 3,70-3,50 (m, 8H), 1,54 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,95-1,80 (m, 2H)
314	B	B			(400 MHz, CDCl ₃):9,80 (s, intercambiado con D ₂ O, 1H), 8,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 6,4 Hz, intercambiado con D ₂ O, 1H), 4,95 (quintuplete, J = 7,2 Hz, 1H), 4,68 (c, J = 7,6 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,18-4,07 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
315	B	D			(400 MHz, DMSO-d ₆ , 80oC): 12,08 (s, intercambiado con D ₂ O, 1H), 8,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,14 (d a, J = 7,2 Hz, intercambiado con D ₂ O, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 3,70-3,50 (m, 8H), 1,46 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,95-1,80 (m, 2H)
316	B	A	453,3	2,48	
317	B	A	415,1	2,7	
318	D	A	431,1	2,9	
319	D	A	429,1	2,8	
320	B	B	433,1	2,5	
321	B	A	439,1	2,7	
322	D	A	453,1	2,9	
323	D	A	446,2	2,7	
324	B	A	432,2	2,6	
325	B	A	429,2	2,7	
326	B	A	445,2	3	
327	A	A	447,2	1,8	
328	D		467,1	2,2	
329	D		481,2	2,3	
330	A	A	501,1	2,2	
331	A	A	465,1	2,2	RMN 1H(300,0 MHz, MeOD) d 8,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 9,2, 13,8 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 6,3, 13,8 Hz, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,87 - 1,66 (m, 6H) y 1,00 - 0,92 (m, 4H) ppm
332	A	A	431,2	2	
333	B		417,4	2,7	
334	B		431,4	2,85	
335	D		457,3	3,14	
336	D		465,4	3,03	
337	B	A	439,3	2,66	
338	D		467,3	2,93	
339	B		446,3	2,85	
340	A	A	403,3	2,6	
341	D		383,4	2,3	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,47 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,49 - 8,23 (m, 3H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 4,7, 8,0 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 19,5 Hz, 2H), 2,10 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,79 - 1,64 (m, 6H), 1,48 (d, J = 6,4 Hz, 2H) y 0,91 (t, J = 7,6 Hz, 3H) ppm

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
342	D		397,4	2,48	
343	D		423,4	2,71	
344	D		431,4	2,67	
345	D		405,3	2,3	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,47 (s, 1H), 8,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,45 - 8,34 (m, 3H), 7,29 (dd, J = 4,8, 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,25 (m, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,95 - 1,62 (m, 6H) y 1,49 - 1,24 (m, 2H) ppm
346	D		433,3	2,56	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,41 (s, 1H), 8,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,38 - 8,33 (m, 3H), 7,28 (dd, J = 4,7, 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 2,83 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 6H), 1,59 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 1,47 - 1,24 (m, 2H) y 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm
347	D		412,4	2,41	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,47 (s, 1H), 8,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,45 - 8,34 (m, 3H), 7,29 (dd, J = 4,8, 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,25 (m, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,95 - 1,62 (m, 6H) y 1,49 - 1,24 (m, 2H) ppm
348	D		369,4	2,19	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,53 (s, 1H), 8,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 - 8,36 (m, 2H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 4,7, 7,9 Hz, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 1H), 3,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 24,3 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,73 (s, 3H) y 1,43-1,14 (m, 4H) ppm
349	D		417,3	2,74	
350	B		417,3	2,74	
351	D		457,3	3,11	
352	D		465,3	3,03	
353	D		439,4	2,74	
354	D		467,3	3,04	
355	D		446,3	2,81	
356	D		383,4	2,33	
357	D				(400 MHz, CDCl ₃ , 75 °C) : 12,07 (s a, intercambiado con d ₂ O, 1H), 8,69 (s, J = 2,4 Hz, 1H), 8,25 (s, J = 4,0 Hz, 1H), 8,19 (s, J = 4,0 Hz, 1H), 8,15 (s a, 1H), 7,15 (s a, intercambiado con D ₂ O, 1H), 5,20-5,10 (c, 1H), 3,62-3,55 (m, 8H), 3,03 (s, 3H), 1,76 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 1,43-1,41 (d, J = 8,0 Hz, 3H).
358	D		397,4	2,45	
359	D		423,4	2,67	
360	D		431,4	2,63	
361	D		405,3	2,37	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,54 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,43 - 8,36 (m, 3H), 7,32 (dd, J = 4,7, 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 8,9 Hz, 3H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,79 - 1,73 (m, 2H) y 1,64 - 1,15 (m, 4H) ppm
362	D		433,3	2,63	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,43 (s, 1H), 8,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,38 - 8,33 (m, 3H), 7,29 (dd, J = 4,7, 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 3,07 - 2,89 (m, 2H), 2,07 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 1,61 - 1,33 (m, 6H) y 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm
363	D		431,3	2,88	
364	D		457,3	3,11	
365	D		465,3	3,03	
366	A	A	439,2	2,74	
367	B		467,3	2,99	
368	D		446,3	2,81	
369	D		431,3	2,85	
370	D		412,4	2,41	
371	D		412,2	1,78	
372	B	B	424,2	1,87	
373	B	D	398,2	1,69	

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
374	D		384,2	1,61	
375	B	B	412,2	1,8	
376	B		327,14	1,46	
377	D		313,33	1,38	
378	D				(300 MHz, DMSO-d ₆) : 12,35 (s a, intercambiado con D ₂ O, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,80 (s a, intercambiado con D ₂ O, 1H), 7,10 (s, intercambiado con D ₂ O, 1H), 2,27-2,11 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,40-1,18 (m, 3H).
379	B	A	361,3	2,3	RMN 1H (300,0 MHz, MeOD) d 8,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 2H), 4,94 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,64 - 3,51 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,68 - 2,54 (m, 1H) y 2,37 - 2,23 (m, 1H) ppm
380	B		347,3	2,27	RMN 1H (300,0 MHz, MeOD) d 8,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,91 (dd, J = 8,7, 10,6 Hz, 1H), 3,61 - 3,46 (m, 2H), 2,68 - 2,58 (m, 2H) y 2,48 - 2,31 (m, 1H) ppm
381	A	A	439,3	2,72	
382	A	A	453,3	2,86	
383	A	A	507,3	3,01	
384	A		439,3	2,72	
385	A		453,3	2,82	
386	A		465,3	2,9	
387	B		507,2	2,49	
388	D		453,4	1,84	
389	A	A	425,3	1,8	
390	A	A	467,3	2,1	
391	A	A	451,3	1,9	
392	A	A	493,5	2,3	
393	A	A	439,3	1,8	
394	A	A	453,3	1,9	
395	A	A	429,3	1,9	
396	A	A	433,3	1,7	
397	A	A	375,36	2,21	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 8,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 - 8,19 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,78 - 4,74 (m, 1 H), 3,41 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,17 (MeOH), 2,89 (s, 3H), 2,50 (DMSO), 2,18 - 2,15 (m, 1H) y 1,99 (d, J = 7,4 Hz, 2H) ppm
398	A	A	411	1,7	
399	A		425	1,8	
400	B		439	1,9	
401	B		437	1,9	
402	B		453	2,1	
403	B		465	2,1	
404	D		439	2	
405	B		411	1,7	
406	D		453	2,1	
407	D		425	1,8	
408	D		439	1,9	
409	B		437	1,9	
410	B		439	2	
411	A	A	361,4	1,94	
412	A	A	376,4	3,53	
413	D		361,3	2,41	
414	A	A	361,3	2,46	
415	D		387	1,5	
416	A	A	361,3	1,56	
417	A	A	375,3	1,68	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 12,33 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 3,7 Hz, 2H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,21 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,86 (dd, J = 6,3, 10,5 Hz, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 1 H), 2,13 - 1,85 (m, 4H), 1,66 - 1,52 (m, 1H) y 1,40 - 1,20 (m, 1H) ppm

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
418	A		421,37	1,79	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 13,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 13,05 (s, H), 9,30 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 6,83 (s, H), 6,72 (d, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,76(m, 1H) 3,46 (m, 1H), 3,10 - 3,01 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,68 - 1,61 (m, 2H), 1,20 (t, 3H), y -0,00 (TMS) ppm
419	A	A	449,39	2,08	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 13,08 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,60 (d, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,91 (s, H), 4,30 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,76(m, 1H) 3,46 (m, 1H), 3,10 - 3,01 (m, 4H), 2,08 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,61 (dd, 4H), 1,47 (m, 2H), 0,86 (t, 3 H), y -0,00 (TMS)
420	D		461	2,83	
421	B		447	1,8	
422	D		433	1,8	
423	D		425	2	
424	D		447	1,8	
425	A	A	419,21	2,13	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 13,02 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,44 - 8,40 (m, 2H), 7,26 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,66 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,13 (s, 1H), 2,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 9,6 Hz, 2H) y 1,47 - 1,34 (m, 4H) ppm
426	A	A	419,5	2,53	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,56 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,80 - 5,63 (m, 1H), 3,91 - 3,87 (m, 1H), 3,66 - 3,45 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,30 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,04 (d, J = 46,9 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H) y 1,56 - 1,23 (m, 4H) ppm
427	D		432,4	2,69	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,59 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 1H), 2,68 (s, 6H), 2,31 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 10,4 Hz, 2H) y 1,60 - 1,32 (m, 4H) ppm
428	A	A	439,4	2,71	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,54 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,38 - 8,29 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,52 (s a, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,09 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,78 (s a, 2H) y 1,49 - 1,39 (m, 4H) ppm
429	B		403,4	2,57	
430	A		418,5	2,57	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,61 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 4H), 6,12 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,91-5,83 (m, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,93 (d, J = 12,8 Hz, 1H) y 1,74 - 1,53 (m, 7H) ppm
431	A		432,4	2,77	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,54 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,33 - 8,29 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 5,72 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 2,76 (s, 6H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,74 - 1,63 (m, 4H) y 1,55 - 1,45 (m, 2H) ppm
432	D		419,4	2,85	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,54 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,87 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,71 - 1,65 (m, 4H) y 1,43 (d, J = 7,4 Hz, 2H) ppm
433	A	A	403,4	2,41	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 13,03 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,15-4,07 (m, 1H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 2,20 - 2,15 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 2H), 1,74 (s, 3H) y 1,52-1,36 (m, 4H) ppm
434	A	A	389,4	1,6	
435	A	A	403,4	1,8	
436	A		417,4	1,9	
437	D		431,4	2	

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus_	LCMS_TR_	RMN
438	A	A	418,4	1,7	
439	A	A	432,4	1,8	
440	A	A	405,4	1,8	
441	B		419,4	1,9	
442	B		433,4	2,1	
443	A	A	461,3	1,8	
444	A	A	445,4	1,7	
445	A		429,4	1,9	
446	D		448,4	1,7	
447	D		449,3	2	
448	D		469,3	1,9	
449	B		419,4	1,7	
450	B		431,4	1,7	
451	B		415,4	1,8	
452	A	A	403,14	1,2619 75	
453	A	A	419	1,1784 28	
454	A	A	439,11	1,5486 67	
455	A	A	418,16	1,6900 93	
456	A	A	432,17	1,5181 83	
457	A	A	403,22	1,57	
458	A	A	418,16	0,76	
459	A	A	432,17	1,46	
460	A	A	389,14	2,01	
461	A	A	389,14	2,05	
462	B	A	403,15	2,24	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 12,35 (s, 1H), 8,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,28 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,98 (dd, J = 6,9, 10,7 Hz, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,84 (dd, J = 11,4, 15,5 Hz, 1H), 3,49 - 3,17 (m, 5H), 2,08 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,95 - 1,88 (m, 3H), 1,65 - 1,58 (m, 1H), 1,42 (m, 1H) y 1,04 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ppm
463	D	A	475,2	2,26	DMSO d-6: 13,21 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 3H), 2,27-1,45 (m, 12H), 1,28 - 1,24 (m, 2H), -0,00 (s, H) ppm
464	A	A	435,14	2,03	DMSO d-6: 13,21 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 6,67 (d, H), 4,29 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 3H), 2,2-2,1(m, 1H), 1,85-2,0(m, 1H), 1,72-1,57(m, 4H), 0,95(t, 3H)
465	B		435,14	2	DMSO d-6: 13,21 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,25(m, 1H), 3,79(m, 1H), 3,53(m, 1H), 3,37(m, 1H), 3,17(m, 1H), 2,14(m, 1H), 1,90(m, 1H), 1,66-1,60(m, 1H), 1,21 (d, 6H).
466	B		407,12	1,85	DMSO d-6: 13,21 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,4(m, 1H), 3,75(d, 1H), 3,4(m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,9(s, H), 2,10-1,9(m, 2H), 1,8-1,65(m, 2H).
467	D		431,4	1,6	
468	B		391,3	1,6	
469	D		465,3	2,3	
470	D		479,3	2,3	
471	A		375,3	1,6	
472	B		405,3	1,6	
473	B		431,3	1,6	
474	D		446,3	1,4	
475	D		461,3	2,6	
476	B		391,3	2,6	
477	D		419,4	2	

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
478	B		431,3	1,6	
479	D		479,3	2,3	
480	A		375,3	1,6	
481	B		405,3	2,2	
482	A		431,3	1,6	
483	D		446,3	1,4	
484	B		461,3	2,6	
485	B		371,46	1,89	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 13,09 (s, H), 9,3 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,18-8,14 (m, 1H), 6,66 - 6,58 (m, 1H), 4,5(d, 1H), 4,43-4,05 (m, 1H), 4,29 (s, H), 3,88 (d, 2H), 3,34 - 3,08 (m, 2H), 2,13 (s, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,91 1,56 (m, 3H), 0,00 (TMS)
486	B		401,48	1,87	
487	B		443,9	1,97	
488	D		415,5	1,9	
489	A		413,51	2,12	
490	A	A	385,43	1,7	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 13,12 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,80 - 3,32 (m, 3H), 3,10 - 3,02 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,55 - 1,24 (m, 2H) y -0,00 (TMS) ppm
491	A		415,43	1,7	
492	B		457,49	1,79	
493	A	A	429,46	1,74	
494	B		427,52	1,92	
495	B		401,48	1,83	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 13,12 (s, 1H), 9,44 (d, H), 8,73 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,14 (d, J = 7,2 Hz, H), 6,80 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 3,9(dd, 1H) 3,76 (dd, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 3H), 3,47 -(s, 3H), 3,05-2,8 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,83 (d, 2H), 1,42 - 1,35 (m, 2H), y -0,00 (TMS) ppm
496	B		439,3	1,8	
497	A	A	403,3	1,7	
498	A		419,3	1,9	
499	A	A	432,5	1,8	
500	A	A	357,62	1,62	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 13,02 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,06 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,05 - 4,99 (m, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,36 (d, H), 3,28 - 3,24 (m, 1H), 2,50 (quint., J = 1,8 Hz, H), 2,00 - 1,80 (m, 4H), 1,77 - 1,64 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,28 (s, H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, H) y 0,00 (TMS) ppm
501	B		341,38	1,56	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 12,96 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,46 - 8,41 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,00 (dd, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 1H), 3,26 - 3,21 (m, 1H), 2,50 (quint., J = 1,8 Hz, H), 2,03 - 1,86 (m, 4H), 1,64 (t, 1H), 1,36 (t, 1H) y -0,00 (TMS) ppm
502	A	A	409,3	2,6	
503	A		361,2	2,17	
504	B	A	403,3	2,85	
505	B		497,72	3,05	
506	A	A	418,5	2,09	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 13,06 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,52 - 8,45 (m, 2H), 4,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,81 (quint., J = 6,1 Hz, 1H), 3,59 - 3,39 (m, 2H), 3,18 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 16 Hz, 3H) y 2,12 - 1,67 (m, 6H) ppm
507	A	A	390,42	1,69	
508	D		397,37	1,59	
509	A	A	404,45	1,67	
510	D		343,39	0,65	
511	D		343,42	1,29	
512	D	B	361,3	2,36	
513	B	A	377,46	1,89	

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
514	A	A	418,78	1,26	RMN 1H (300,0 MHz, MeOD) d 8,83 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 1H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,40 - 1,25 (m, 2H) y -0,00 (TMS) ppm
515	D		463,5	2,47	RMN 1H (300,0 MHz, CDCl ₃) d 10,38 (s, 1H), 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,26 (s, CDCl ₃), 6,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,02 - 3,62 (m, 6H), 3,55 (dd, J = 2,4, 12,1 Hz, 1H), 3,35 - 3,27 (m, 1H) y 1,40 - 1,22 (m, 9H) ppm
516	B		419,4	1,91	
517	B		448,54	2,26	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 12,54 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,93 - 3,74 (m, 3H), 3,51 - 3,47 (m, 2H), 3,39 - 3,20 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 6,2, 13,1 Hz, 3H), 1,35 - 1,25 (m, 2H) y 0,76 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm
518	D		445,6	3,3	RMN 1H (300,0 MHz, MeOD) d 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,75 - 4,73 (m, 1H), 3,74 - 3,58 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 1,96-1,76 (m, 4H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H) y 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm
519	B		417,49	2,95	
520	D		445,58	2,26	
521	B		417,53	2,34	RMN 1H (300,0 MHz, MeOD) d 8,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,53 (ddd, J = 7,1, 11,1 Hz, 1H), 3,15 - 3,02 (m, 2H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,30 - 2,26 (m, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 3H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 2H) y 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm
522	D		375,46	1,68	
523	D		389,54	1,72	RMN 1H (300,0 MHz, MeOD) d 8,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 3,66 - 3,53 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,33 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 2,10 - 1,97 (m, 2H) y 1,75 - 1,48 (m, 4H) ppm
524	A	A	362,48	1,95	
525	A	A	421,52	1,48	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 12,31 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,03 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,47 - 2,25 (m, 2H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 2H) y 1,45 (m, 1H) ppm
526	B	A	421	2,36	
527	D	D	435,1	2,49	
528	B	D	447,1	2,64	
529	B	D	433,1	2,45	
530	D	B	447,1	1,93	
531	B	A	445,1	2,56	
532	B	A	441	2,4	
533	B	A	467	2,4	
534	B	A	406	1,96	
535	B	D	434,1	2,17	
536	B	D	448,1	2,34	
537	A	A	435,54	1,56	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 12,35 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,09 (m, 2H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 4,5, 8,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 1H), 3,36 - 3,20 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,03 - 2,97 (m, 1H), 2,76 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,44-2,14 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,99 - 1,94 (m, 1H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 1,44 (m, 1H) y 1,23 - 1,15 (m, 1H) ppm

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
538	A	A	419,55	1,61	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 12,53 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,69 (dd, J = 2,5, 5,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,84 - 3,55 (m, 2H), 3,40 - 2,80 (m, 3H), 2,14 - 1,90 (m, 3H), 1,80 - 1,74 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,43 - 1,23 (m, 2H) y 0,96 - 0,85 (m, 3H) ppm
539	B	A	403,44	2,13	
540	A	A	361,5	1,43	
541	A	A	390,46	2,43	
542	B	B	361,37	1,42	
543	A	A	417,44	2,52	
544	D	A	389,42	1,94	
545		A	376,46	375,13	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,31 (dd, J = 5,9, 8,6 Hz, 1H), 1,89 - 1,35 (m, 8H), 1,17 (s, 3H) y 0,00 (TMS) ppm
546		A	419,49	418,17	RMN 1H (300,0 MHz, CDCl ₃) d 9,60 (s, H), 8,87 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,33 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,17 (d, J = 2,7 Hz, H), 8,09 (d, J = 3,3 Hz, H), 8,04 (s, H), 7,28 (s, H), 5,34 (d, J = 11,5 Hz, H), 4,45 - 4,42 (m, H), 3,09 (d, J = 11,3 Hz, H), 2,98 (s, H), 2,90 (d, J = 0,5 Hz, H), 2,72 (d, J = 12,9 Hz, H), 2,62 (d, J = 6,3 Hz, H), 2,40 (s, H), 1,94 (d, J = 11,6 Hz, H), 1,86 - 1,72 (m, H), 1,62 (s, H), 1,27 (s, H) y 1,22 (s, H) ppm
547		A	403,22	3,99	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,1, 1H), 4,23 (t, J = 11,4, 1H), 3,90 (t, J = 11,4, 1H), 2,35 (d, J = 11,6, 1H), 2,20 (d, J = 12,5, 1H), 2,00 (d, J = 15,9, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,67 (dd, J = 26,3, 13,2, 1H), 1,53 - 1,06 (m, 3H) ppm LCMS
548		A	419,46	2,82	
549		A	432,5	2,6	
550		A	449,48	448,18	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 12,33 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 2H), 6,72 - 6,62 (m, 1H), 4,61 (dd, J = 4,2, 10,0 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,75 - 3,71 (m, 1H), 3,34 - 3,22 (m, 1H), 3,22 (d, 3H), 2,88 - 2,42 (m, 4H), 2,41 - 2,25 (m, 4H), 1,93 (m, 1 H), 1,56 (m, 2H), 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 3H) y -0,00 (TMS) ppm
551		A	463,51	462,19	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,16 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,37 (m, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,35 - 3,25 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,43 - 2,11 (m, 4H), 1,94 (m, 1H), 1,75 - 1,60 (m, 2H), 1,52 - 1,40 (M, 1H), 1,10 - 0,99 (m, 6H) y 0,00 (TMS) ppm
552		A	376,23	2,22	CD3OD: 8,7(d, 1H), 8,45(s, 1H), 8,35(d, 1H), 8,25(d, 1H), 4,37(t, 1H), 3,58-3,48(m, 1H), 3,4(s, 3H), 2,55(dd, 1H), 2,23-2,1(m, 2H), 2,05-1,95(m, 1H), 1,7-1,4(m, 3H), 1,35-1,25(m, 1H), 0,00(TMS)
553	A	A	390,35	2,05	RMN 1H (300,0 MHz, MeOD) d 8,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 2H), 1,99 - 1,89 (m, 2H), 1,71 - 1,29 (m, 4H) y 1,37 (m, contaminante) ppm
554	C	B	390,41	2,3	RMN 1H (300,0 MHz, MeOD) d 8,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,24 - 2,17 (m, 2H), 1,94 - 1,89 (m, 2H) y 1,74 - 1,36 (m, 4H) ppm
555	C	A	375	1,93	RMN 1H (300,0 MHz, MeOD) d 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 5,8, 14,4 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 4,3, 14,3 Hz, 1H), 3,08 - 3,00 (m, 1H), 2,05 - 1,87 (m, 3H), 1,80 (m, 3H) y 1,48 - 1,39 (m, 4H) ppm

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
556	C	A	446,8	2,8	RMN 1H (300,0 MHz, MeOD) d 8,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,85 - 3,81 (m, 2H), 3,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,97 - 1,77 (m, 5H) y 1,43 - 1,35 (m, 4H) ppm
557		A	452,6	2,8	RMN 1H (300,0 MHz, MeOD) d 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 4,5, 13,7 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 7,1, 13,8 Hz, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,18-1,90 (m, 2H), 1,79 - 1,74 (m, 2H) y 1,50 - 1,25 (m, 4H) ppm
558	A	A	376,2	2,49	RMN 1H (300,0 MHz, MeOD) d 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,98 (dd, J = 7,2 Hz, 1H), 2,27 - 2,03 (m, 5H) y 1,86-1,76 (m, 1H) ppm
559	A	A	389,8	2,27	RMN 1H (300,0 MHz, MeOD) d 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,38 - 8,35 (m, 2H), 8,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,70 - 4,62 (m, 1H), 3,25 - 3,17 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,14 - 1,80 (m, 4H) y 1,68 - 1,54 (m, 3H) ppm
560	C	D	418,46	3,21	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,95 (s, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,96 - 3,92 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 2H), 1,89 - 1,35 (m, 7H) y 1,04-0,99 (m, 3H) ppm
561	B	A	418,41	2,73	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,95 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,89 - 1,32 (m, 7H) y 1,00 (m, 3H) ppm
562 (enantiómero 1)	C	A	376,43	8,62	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 8,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 1,90 - 1,33 (m, 8H) y 1,15 (s, 3H) ppm
563 (enantiómero 2)	A	A	376,43	11,16	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,31 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,30 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 1,86 - 1,25 (m, 8H) y 1,16 (s, 3H) ppm
564	C	A	445,7	1,91	
565	B	A	376,39	2,43	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,48 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,35 - 8,31 (m, 2H), 8,26 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 1H), 2,87 (quint., J = 8,3 Hz, 1H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 3H) y 1,82 - 1,70 (m, 1H) ppm
566	A	A	376,4	2,34	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,42 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (m, 2H), 8,22 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,56 - 4,49 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 8,4, 25,0 Hz, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 2,00 - 1,85 (m, 3H) y 1,81 - 1,70 (m, 1H) ppm
567	A	A	404,42	2,13	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,29 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 2,98 - 2,75 (m, 1H), 2,92 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,68 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 1,96 - 1,92 (m, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 2H) y 1,53 - 1,42 (m, 1H) ppm
568	C	D	432,46	3,08	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 8,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,72 (quint., J = 6,2 Hz, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,63 - 1,41 (m, 3H), 1,30 - 1,23 (m, 1H) y 0,93 (d, J = 6,2 Hz, 6H) ppm
569	C	D	432,48	2,69	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,57 (s, 1H), 8,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 4H), 4,75 (td, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,83 - 1,76 (m, 2H), 1,57 - 1,42 (m, 3H), 1,32 - 1,24 (m, 1H) y 0,94 (d, J = 6,2 Hz, 6H) ppm

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
570	A	A	419,42	2	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 3,71 - 3,52 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,36 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,04 - 1,86 (m, 2H), 1,57 (s, 1H) y 1,43 - 1,15 (m, 3H) ppm
571 (diastereómero 1)	A	A	376,41	1,97	CD3OD: 8,69(d, 1H), 8,55(s, 1H), 8,38(d, 1H), 8,33(d, 1H), 4,62(m, 1H), 2,0-1,6(m, 8H), 1,35(s, 3H)
572 (diastereómero 2)	A	A	376,42	2,39	CD3OD: 8,78(d, 1H), 8,55(s, 1H), 8,35(s, 1H), 8,25(d, 1H), 4,8(m, 1H), 2,25-1,95(m 2H), 1,80-1,60(m, 4H), 1,45-1,3(m, 2H), 1,3(s, 3H)
573		A	419,42	1,87	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,51 (s, 1H), 10,28 - 10,00 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,89 - 7,75 (m, 1H), 4,70 - 4,50 (m, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 1H), 3,79 - 3,45 (m, 2H), 3,20 - 2,80 (m, 2H), 2,12 - 1,95 (m, 3H), 1,72 - 1,60 (m, 1H) y 1,52 (d, J = 5,5 Hz, 3H) ppm
574		A	448,41	2,99	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 8,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,02 - 3,86 (m, 2H), 3,35 - 3,23 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,62 - 1,40 (m, 3H) y 1,27 (m, 1H) ppm
575		A	404,38	3,12	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 8,76 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 2H), 1,63 - 1,40 (m, 3H) y 1,31 - 1,23 (m, 1H) ppm
576		A	403,4	1,78	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,1, 1H), 4,23 (t, J = 11,4, 1H), 3,90 (t, J = 11,4, 1H), 2,35 (d, J = 11,6, 1H), 2,20 (d, J = 12,5, 1H), 2,00 (d, J = 15,9, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,67 (dd, J = 26,3, 13,2, 1H), 1,53-1,06 (m, 3H).
577		A	405,4	1,95	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 12,46 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,70-4,50 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 3,20 - 2,90 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 3H) y 1,69-1,60 (m, 1H) ppm
578	A	A	390,41	2,82	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 12,51 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 8,29 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,79 (m, 3H) y 1,51 (m, 3H) ppm
579		A	390,36	2,92	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 12,52 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 8,30 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,81 - 1,76 (m, 3H) y 1,51 (m, 3H) ppm
580		A	376,44	2,28	RMN 1H (300,0 MHz, MeOD) d 8,88 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 4,53 (t, 1H), 3,95 - 3,88 (m, 1H), 2,03 - 1,81 (m, 7H), 1,69 (m, 1H), 0,0(TMS),
581		A	390,42	3	RMN 1H (300,0 MHz, MeOD) d 8,80 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 4,43 (d, 1H), 2,17 - 1,75 (m, 8H), 1,74 (m,2H), 1,65 (s, 3H), 0,00(TMS)
582		A	404,43	3,21	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 12,46 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32 - 8,28 (m, 3H), 7,10 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 2,26 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,68 - 1,59 (m, 3H), 1,36 (m, 2H) y 1,24 (s, 3H) ppm
583		A	418,45	1,65	RMN 1H (300,0 MHz, MeOD) d 8,72 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,3(m, 2H), 4,1(m, 1H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,75-3,50(dd, 1H), 2,45-2,35(m, 1H), 2,35-2,15(m, 2H), 1,95-1,85(m 1H), 1,65(dd, 3H), 0,00(TMS) ppm

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
584		A	483,44	2,52	RMN 1H (300,0 MHz, DMSO) d 12,45 (m, 1H), 8,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,31 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,62-4,43 (m, 2H), 4,39 - 3,72 (m, 5H), 3,68 (s, 2H), 3,43 - 3,40 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,33 (s, 2H) y 2,08 (s, 2H) ppm
585		A	418,41	3,21	RMN 1H (300 MHz, MeOD) ? 8,80 ? 8,76 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,3, 1H), 8,27 ? 8,23 (m, 1H), 4,49 ? 4,42 (m, 1H), 2,43 ? 2,34 (m, 1H), 2,09 (d, J = 6,2, 1H), 1,98 ? 1,36 (m, 12H), 0,94 (dd, J = 11,3, 3,8, 3H).
586	A	A	418,38	2,95	RMN 1H (300 MHz, MeOD) ? 8,93 ? 8,85 (m, 2H), 8,93 ? 8,87 (m, 1H), 8,31 (dd, J = 4,5, 1,2, 2H), 8,31 (dd, J = 4,5, 1,2, 2H), 8,30 (d, J = 2,3, 1H), 8,19 (d, J = 5,0, 1H), 5,26 ? 5,20 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 3,3, 1,6, 2H), 3,33 (ddt, J = 6,6, 3,3, 1,6, 118H), 2,11 (dd, J = 8,0, 5,8, 2H), 1,80 (tdd, J = 21,2, 18,9, 11,6, 8H), 1,63 ? 1,54 (m, 3H), 0,86 (c, J = 7,4, 4H)
587	A	A	421,4	1,56	
588	A	A	421,4	1,56	
589		A	427,42	1,56	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 11,99 (m, 1H), 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,66 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,15 - 1,90 (m, 3H), 1,75 - 1,68 (m, 1 H) y 1,49-1,37 (m, 1H) ppm
590		C	433,37	2,09	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,81 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 4,48 (s, 1H), 2,92 - 2,86 (m, 1H), 2,80-2,56(m, 3H), 1,94-1,83 (m, 3H), 1,72 - 1,65 (m, 1H), 1,25(d, 6H), 0,00 (s, H) ppm
591	A	A	433,41	2,6	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,34 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,74 - 1,62 (m, 1 H) y 1,54 - 1,28 (m, 3H) ppm
592		A	463,42	2,52	RMN 1H (300 MHz, METANOL-d4) Desplazamiento 8,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, J = 3,97 Hz, 1H), 4,18 - 4,34 (m, 1H), 4,14 (s a, 2H), 3,49 - 3,74 (m, 3H), 3,3 (s, 3H) 2,38 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 13,41 Hz, 1H), 1,84-2,11 (m, 2H), 1,51 - 1,78 (m, 1H), 1,12 - 1,47 (m, 3H)
593		A	418,21	1,47	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,65 (s, 2H), 2,40 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 2H), 1,64 - 1,55 (m, 1H) y 1,44 - 1,12 (m, 3H) ppm
594	A	A	427,37	1,61	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,31 (s, 1H), 11,86 - 11,77 (m, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,57 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,10 - 1,90 (m, 3H), 1,72 - 1,62 (m, 2H) y 1,51 - 1,35 (m, 1H) ppm
595	A	A	405,37	1,65	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,10 - 3,06 (m, 1H), 2,82 - 2,78 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 2H), 2,11 - 1,95 (m, 3H), 1,71 - 1,63 (m, 2H) y 1,48 - 1,35 (m, 1H) ppm
596	A	A	402,34	2,99	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,85 - 1,59 (m, 3H) y 1,51 - 1,36 (m, 2H) ppm

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
597	C	A			RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,71 - 4,67 (m, 1H), 3,25 - 3,22 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 1,86 (d, J = 11,0 Hz, 1H) y 1,70 - 1,58 (m, 5H) ppm
598	A	A	432,41	1,83	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,14 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,38 - 2,26 (m, 2H), 2,12 - 2,08 (m, 1H), 1,92 - 1,70 (m, 2H), 1,66 - 1,55 (m, 1H), 1,20 (d, J = 7,5 Hz, 6H), 0,00 (TMS) ppm
599	A	A	446,46	2,28	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,86 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,23 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,17 (s, H), 8,03 (d, J = 4,1 Hz, H), 4,46 (m, 1H), 3,05 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,34 (dd, J = 11,3, 20,6 Hz, 2H), 2,08 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,89 - 1,71 (m, 2H), 1,66 - 1,54 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 6H), y -0,00 (TMS) ppm
600	A	A	460,46	2,31	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,81 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,14 (s, H), 8,02 (d, J = 4,0 Hz, H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 3,61 (s, H), 2,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,80-2,75(m, 1H), 2,39-2,32 (m, 2H), 2,32 (s, H), 2,15 (dd, J = 3,6, 12,7 Hz, 1H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,53 - 1,47 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 6H), y -0,00 (TMS) ppm
601	A	A	490,47	2	RMN H (300,0 MHz, MeOD) 8,88 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,23 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,17 (s, H), 8,02 (d, J = 4,1 Hz, H), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,38 (m, H), 3,32 - 3,23 (m, 4H), 3,24(s, 3H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 2,73 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,35 - 2,29 (m, 2H), 2,19 - 2,15 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,47 - 1,42 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,5 Hz, 6H), y -0,00 (s, H) ppm
602	A	A	472,42	2,31	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,82 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,15 (s, H), 8,01 (d, J = 4,0 Hz, H), 4,41 (m, 1H), 3,02 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,59 - 2,47 (m, 2H), 2,40 - 2,30 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,89 - 1,85 (m, 1H), 1,78 - 1,66 (m, 1H), 1,61 - 1,55 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,68 - 0,63 (m, 2H), 0,44 - 0,40 (m, 2H) y 0,00 (s, H) ppm
603	A	A	434,2	1,54	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,31 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,20 - 8,16 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,70 - 2,64 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 3H), 1,94 (s, 1H), 1,71 (s, 2H) y 1,48 (s, 1H) ppm
604	A	A	461,2	1,79	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,00 - 3,96 (m, 1H), 3,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,03 - 2,91 (m, 1H), 2,78 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,11 - 1,92 (m, 3H), 1,71 (s, 2H), 1,43 - 1,35 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,22 (s, 1H) y 1,14 (s, 3H) ppm
605	C	C	391,07	1,425	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,51 (s, 1H), 8,72 - 8,57 (m, 3H), 8,35 - 8,32 (m, 3H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,33 - 3,24 (m, 4H), 2,29 (s, 1H) y 2,12 - 2,06 (m, 2H) ppm
606	A	A	432,15	1,62	
607	C	C	433,18	1,87	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,48 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,32 - 8,29 (m, 3H), 7,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,77 - 4,73 (m, 1H), 4,27 - 4,10 (m, 2H), 3,76 - 3,40 (m, 2H), 3,19 - 3,04 (m, 2H) y 2,15 - 1,83 (m, 6H) ppm. 2,05 y 2,03 (rotámeros de acetilo, dos s enterrados, 3H)
608	A	A	433,36	2,88	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 9,03 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,30 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,06 (s, 2H), 1,91 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,64 - 1,23 (m, 5H), 0,99 (t, J = 6,9 Hz, 3H), y 0,00 (TMS), ppm

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
609	A	A	433,32	2,79	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,68(s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), , 4,71 - 4,63 (m, 1H), 3,33 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,10 (m,2H), 2,26 (m, 2H), 2,04 (m, 3H), 1,83 (m, 1 H), 1,70-1,50 (m, 2H), 1,03 (m, 3H), y 0,00 (TMS) ppm
610	A	C	449,42	1,52	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 3,9, 8,2 Hz, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,23 - 3,07 (m, 1H), 2,86 - 2,77 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,65 - 1,56 (m, 1H) y 1,42 - 1,17 (m, 3H) ppm
611	A	A	447,4	1,95	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 3,96 - 3,88 (m, 1H), 3,61 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,39 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,37 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 2H), 1,67 (c, J = 13,4 Hz, 1H) y 1,45 - 1,22 (m, 3H) ppm
612	A	A	418,37	4,59	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,77 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,92 - 1,35 (m, 8H) y 0,93 (t, J = 7,7 Hz, 3H) ppm
613	A	A	388,13	1,82	
614	A	A	459,35	3,06	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,31 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,04 (s, 1H), 2,79 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 2,59 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,26 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,72 (s, 2H) y 1,48 (s, 1H) ppm
615	A	A	378,3	3,59	
616	C	C	378,3	3,74	
617 (diastereómero 1)	A	A	386,35	3,58	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 13,15 (s, H), 9,58 (s, 1H), 9,49 (d, J = 6,4 Hz, 111 H), 9,23 (s, H), 8,59 (s, H), 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,11 (s, 2H), 1,96 - 1,85 (m, 4H), 1,5-1,2 (m, 2H), y -0,00 (s, H) ppm
618 (diastereómero 2)	A	A	386,34	3,16	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 13,13 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,33 (s, 1 H), 3,17 (s, 1H), 2,16 (d, J = 12,5 Hz, H), 2,06 (s, 1H), 2,02 - 1,78 (m, 4H), 1,66 - 1,60 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), y 0,00 (s, H) ppm
619	A	A	446,23	2,23	RMN (300,0 MHz, DMSO) d 12,30 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,51 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 9,2, 17,9 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 1,70 (d, J = 11,3 Hz, 2H) y 1,43 - 1,35 (m, 1H) ppm
620	B	A	400,41	1,92	
621	A	A	445,45	2,39	
622	A	A	431,42	2,46	
623	A	A	435,4	3,62	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,35 - 8,25 (m, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,02 - 4,60 (m, 3H), 4,37-4,20 (m, 3H), 3,62 - 3,40 (m, 2H), 3,17 - 2,62 (m, 2H), 2,10 (s, 1H) y 1,85 - 1,60 (m, 3H) ppm
624	A	B	378,15	2,49	MeOH d4 8,8 (d, 1H); 8,2 (d, 1H); 8,1 (s, 1H); 7,9 (d, 1H); 4,2 (dd, 1H ₂); 3,6 (dt, 1H); 3,4 (dd, 1H); 2,2 (d a, 1H); 2,05 (d a, 1H); 1,8 (dr, 1H); 1,6 (m, 1H); 1,4 (m, 2H).
625	A	A	378,34	2,42	MeOH d4 8,8 (d, 1H); 8,2 (d, 1H); 8,1 (s, 1H); 7,9 (d, 1H); 4,2 (dd, 1H ₂); 3,6 (dt, 1H); 3,4 (dd, 1H); 2,2 (d a, 1H); 2,05 (d a, 1H); 1,8 (dr, 1H); 1,6 (m, 1H); 1,4 (m, 2H).

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
626	A	A	390,39	4,05	RMN H (300,0 MHz, CDCl ₃) d 8,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,28(CDCl ₃), 6,8 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 2,1-1,88 (m, 4H), 1,8 - 1,50 (m, 7H), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ppm
627 (diastereómero 1)	A	A	388,36	4,01	RMN H (300,0 MHz, CDCl ₃) d 9,65 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,28(s, CDCl ₃), 6,75 (s, 1H), 6,06 (dd, J = 10,7, 17,3 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,66 (quint., J = 4,0 Hz, 1H), 2,08 - 1,86 (m, 4H), 1,79 - 1,61 (m, 6H), 1pp
628 (diastereómero 2)	A	A	388,37	3,65	RMN (300,0 MHz, CDCl ₃) d 9,62 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,34 (3, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10(s, 1H), 7,28(s, CDCl ₃), 6,03 (dd, J = 10,7, 17,3 Hz, 1H), 5,39 - 5,30 (m, 1H), 5,10 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,87 - 4,81 (m, 1H), 4,76 - 4,64 (m, 1H), 2,29-2,24 (m, 2H), 2,19 - 2,02 (m, 2H), 1,84 - 1,78 (m, 3H), 1,62 1,21 (m, 3H), ppm
629	A	A	446,23	4,45	
630	A	A	390,36	3,95	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,72 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 4,65 - 4,60 (m, 1H), 2,66 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 3H) y 1,57 - 1,44 (m, 4H) ppm
631	A	A	378,15	3,1	
632	A	A	378,15	2,97	
633	A	A	473,42	3,25	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 3H), 3,54 - 3,30 (m, 2H), 2,52 - 2,43 (m, 1H), 2,37 - 2,33 (m, 1H), 2,20 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,90 - 1,88 (m, 1H), 1,83 - 1,63 (m, 4H) y 1,59 - 1,26 (m, 3H) ppm
634	A	A	433,21	3,47	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,37 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,42 (t, J = 5,5 Hz, 3H), 2,20 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 11,0 Hz, 2H) y 1,76 - 1,29 (m, 4H) ppm
635	A	A	459,38	3,12	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,48 - 8,45 (m, 2H), 8,29-8,23 (m, 2H), 4,84 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,26 - 4,23 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,18 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,70 - 1,25 (m, 4H) y 1,59 (s, 3H) ppm
636	A	A	473,4	3,12	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 3H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 2,49 - 2,35 (m, 2H), 2,21 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 11,9 Hz, 2H) y 1,83 - 1,23 (m, 8H) ppm
637	A	A	474,43	2,39	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,68 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 2H), 4,21 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,04 - 3,92 (m, 2H), 3,58 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,23 - 3,08 (m, 2H), 2,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,05 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 1,72 (m, 2H) y 1,59 - 1,44 (m, 2H) ppm
638	A	A	459,37	3,77	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,55 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,46 - 8,45 (m, 1H), 8,29 - 8,27 (m, 2H), 4,28 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,00 - 3,87 (m, 3H), 2,36 - 2,16 (m, 3H), 2,00 - 1,91 (m, 5H) y 1,75 - 1,41 (m, 4H) ppm
639	C	C	472,46	2,39	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,66 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,43 - 4,36 (m, 1H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,43 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,38 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 6H) y 1,74 - 1,30 (m, 4H) ppm

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
640 (diastereómero 1)	A	A	447,41	3,37	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 4,14 (c, J = 6,1 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,40 - 2,19 (m, 4H), 2,03 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,59 - 1,44 (m, 3H) y 1,18 (d, J = 6,1 Hz, 3H) ppm
641 (diastereómero 2)	A	A	447,41	3,47	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 4,14 (c, J = 6,1 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,40 - 2,19 (m, 4H), 2,03 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,59 - 1,44 (m, 3H) y 1,18 (d, J = 6,1 Hz, 3H) ppm
642	A	A	433,38	3,52	RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,98 (m, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,23 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,04 (d, J = 11,0 Hz, 2H) y 1,77 - 1,36 (m, 7H) ppm
643	A	A	404,36	3,3	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,26 - 5,22 (m, 1H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 1,87 - 1,82 (m, 4H), 1,68 - 1,59 (m, 3H) y 1,36 (s, 3H) ppm
644	C	C	418,4	3,37	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,26 - 5,23 (m, 1H), 2,14 - 2,09 (m, 1H), 1,96 - 1,72 (m, 6H), 1,59 (s, 3H) y 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm
645	A	A	418,41	3,37	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,25 - 5,23 (m, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,98 - 1,74 (m, 6H), 1,58 (m, 3H) y 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm
646	A	A	392,35	3,35	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,30 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 - 8,15 (m, 2H), 4,57 - 4,54 (m, 1H), 4,4-4,3(s, 1 H), 4,08 - 4,01 (m, 1H), 3,37 - 3,29 (m, 2H), 3,17 (d, J = 5,3 Hz, H), 2,50(quint., J = 1,7 Hz DMSO), 1,99 (s, 1H), 1,91 (d, J = 3,6 Hz, H), 1,77 - 1,65 (m, 6H), 1,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H).
647	A	A	474,4	3,59	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,56 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,30 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 4,26 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 3,65 - 3,61 (m, 4H), 3,39 - 3,36 (m, 4H), 2,36 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 10,2 Hz, 2H) y 1,70 - 1,32 (m, 4H) ppm
648	A	A	489,38	3,67	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,65 (s, 1H), 8,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 2,9, 5,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,06 - 3,54 (m, 7H), 2,55 - 2,38 (m, 2H), 2,19 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,03 - 1,99 (m, 3H) y 1,69 - 1,24 (m, 5H) ppm
649	A	A	475,37	3,32	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 4,4, 6,0 Hz, 1H), 4,53 - 4,45 (m, 1H), 4,21 - 3,50 (m, 5H), 2,52 - 2,43 (m, 1H), 2,27 - 2,04 (m, 5H) y 1,72 - 1,27 (m, 4H) ppm
650	A	A	461,38	3,79	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,56 - 8,54 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,34 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,73-1,37 (m, 4H) y 1,15 (s, 6H) ppm
651	A	A	473,41	4,1	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,56 - 8,51 (m, 2H), 8,33-8,29 (m, 2H), 4,30 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 11,5, 23,4 Hz, 2H), 3,83 - 3,79 (m, 1H), 3,55 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,03-1,90 (m, 4H) y 1,73 - 1,37 (m, 8H) ppm

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
652	A	A	459,41	3,86	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,02 - 3,88 (m, 3H), 3,86 - 3,78 (m, 2H), 3,07 - 3,02 (m, 1H), 2,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,25 (d, J =
					12,0 Hz, 1H), 2,19 - 2,06 (m, 4H) y 1,79 - 1,35 (m, 4H) ppm
653	A	A	418,4	3,37	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,76 - 1,58 (m, 7H) y 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm
654	B	B	411,37	2,87	
655 (diastereómero 1)	A	A	376,39	3,93	RMN H (300,0 MHz, CDCl ₃) d 10,63 (s, 1H), 8,85 - 8,82 (m, 1H), 8,27 (dd, J = 2,4, 12,5 Hz, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 1H), 8,03 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,28 (s, H), 4,84 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,58 (dc, J = 3,9, 15,7 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,09 - 1,95 (m, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 3H), 1,47 - 1,32 (m, 5H) y 1,22 (td, J = 12,4, 5,2 Hz, 1H) ppm
656 (diastereómero 2)	A	A	376,38	4,01	RMN (300,0 MHz, CDCl ₃) d 9,54 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,28 (s, H), 6,66 (s, 1H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 4H), 1,81 (dd, J = 4,5, 14,9 Hz, 2H) y 1,68 - 1,57 (m, 5H) ppm
657	C	C	394,41	2,97	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,41 (s, 1H), 8,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,80 - 4,50 (m, 3H), 4,47 (dd, J = 7,5, 14,8 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 5,3, 6,3 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 5,1, 5,0 Hz, 1H), 3,50 - 3,37 (m, 2H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 2,04 (dd, J = 8,3, 13,5 Hz, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,27 (td, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H) y 1,21 (s, 1H) ppm
658	A	A	459,29	3,5	
659	A	A	445,21	3,41	
660	A	A	445,21	3,35	
661	A	A	395,17	2,13	
662	A	A			RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 2,8, 9,8 Hz, 1H), 8,27 (c, J = 1,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,39 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,24 - 4,21 (m, 1H), 3,64 - 3,61 (m, 1H), 3,05 - 3,02 (m, 1H), 2,77 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 2,36 (ddd, J = 4,8, 12,7, 12,7 Hz, 2H), 2,18 - 2,12 (m, 2H), 1,95 - 1,91 (m, 1H), 1,76 - 1,72 (m, 1H) y 1,66 - 1,41 (m, 2H) ppm
663	A	A	445,34	2,64	
664	A	A	431,26	2,48	
665	A	A	431,26	2,53	
666	D		428,3	2,6	
667	D		414,5	1,4	
668		A	429,3	3,51	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 - 8,16 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 1H), 3,31 - 3,16 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,40 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 2,00 - 1,95 (m, 1H), 1,77 - 1,60 (m, 2H) y 1,50 - 1,38 (m, 1H) ppm
669	A	A	386,08	2,26	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,31 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,17 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,29 - 2,10 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,87 - 1,65 (m, 2H) y 1,49 - 1,40 (m, 1H) ppm
670	C	C	559,42	3,57	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,84 - 4,80 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 3H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,59 - 1,51 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H) y 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm
671	C	C	531,4	3,14	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39

ES 2 604 667 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_ Plus	LCMS_ TR	RMN
					(s, 1H), 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,82 - 4,79 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 7,6, 10,1 Hz, 1H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 3,11 - 3,04 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,59 (m, 4H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H) y 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm

Tabla 2: Datos de Cl₅₀, CE₅₀, RMN y LCMS de compuestos de las figuras 4 y 5:

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
672	A	A	432,28	3,83	
673	A	A	448,28	3,81	
674	A	A	405,15	3,16	
675	C	C	428,32	2,2	
676	A	A	445,34	2,45	
677	A	A	404,38	3,32	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 - 8,19 (m, 2H), 7,97 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 2,8, 9,4 Hz, 1H), 2,24 - 2,16 (m, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,63 - 1,52 (m, 4H) y 1,26 (s, 3H) ppm
678	A	A	388,44	3,13	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,67 (dd, J = 2,4, 9,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 - 8,31 (m, 2H), 5,27 - 5,23 (m, 1H), 2,12 - 2,04 (m, 1H), 1,88 - 1,80 (m, 4H), 1,66 1,56 (m, 3H) y 1,35 (s, 3H) ppm
679	A	A	471,06	3,28	
680	A	A	471,19	3,31	
681	A	A	447,5	3,65	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,36 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,00 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,78 - 1,39 (m, 4H) y 1,34 (d, J = 8,3 Hz, 6H) ppm
682	A	A	473,49	3,96	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 3H), 2,33 - 2,19 (m, 3H), 2,04 - 1,88 (m, 3H), 1,90 - 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,41 (m, 4H) y 1,36 (d, J = 8,6 Hz, 3H) ppm
683	A	A	417,49	3,85	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 2,35 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,23 - 2,16 (m, 3H), 2,02 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 1,77 - 1,64 (m, 1H), 1,58 - 1,43 (m, 2H), 1,40 - 1,23 (m, 1H) y 1,11 (t, J = 7,6 Hz, 3H) ppm
684	A	A	429,49	3,86	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 3,96 - 3,88 (m, 1H), 2,35 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,04 - 2,00 (m, 2H), 1,72 - 1,27 (m, 5H) y 0,88 - 0,70 (m, 4H) ppm
685	A	A	431,49	3,87	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,56 - 8,52 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 2,3, 5,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 3,94 - 3,86 (m, 1H), 2,48 - 2,34 (m, 2H), 2,17 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,71 - 1,67 (m, 1H), 1,62 - 1,27 (m, 3H) y 1,10 (d, J = 6,1 Hz, 6H) ppm
686	A	A	443,49	3,99	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 2,31 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,04 - 1,97 (m, 2H), 1,76 - 1,58 (m, 2H), 1,53 - 1,33 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,18 - 1,03 (m, 2H) y 0,63-0,55 (m, 2H) ppm

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
687	A	C	450,2	3,43	
688	A	A	475,41	4,65	
689	A	A	445,47	3,7	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 2,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,74 - 1,35 (m, 4H), 1,18-1,14 (m, 2H) y 0,99 - 0,86 (m, 2H) ppm
690	A	A	469,47	3,84	H RMN (300,0 MHz, DMSO) d 12,33 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,21 - 3,16 (m, 1H), 2,96 - 2,90 (m, 3H), 2,33 - 2,20 (m, 2H), 1,99 - 1,94 (m, 1H), 1,80 - 1,60 (m, 2H) y 1,47 - 1,35 (m, 1H) ppm
691	A	A	A	A	
692	A	A	420,3	3,13	
693	A	A	448,32	3,51	
694	A	A	420,3	2,94	
695	A	A	448,32	3,3	
696	A	A	390,42	3,29	1H RMN (300 MHz, DMSO) d 12,55 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 2,26 - 2,02 (m, J = 10,7 Hz, 3H), 2,00 - 1,69 (m, J = 32,8, 20,4 Hz, 4H), 1,68 - 1,21 (m, 5H).
697	A	A	447,49	3,91	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 2,37 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,57 - 1,39 (m, 2H), 1,39 - 1,25 (m, 1H) y 1,19 (d, J = 6,1 Hz, 6H) ppm
698	A	A	447,48	3,6	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,71 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 3,93 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,71 - 1,49 (m, 4H), 1,35 - 1,22 (m, 2H) y 0,93 (s, 3H) ppm
699	A	A	461,51	4,18	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,70 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 3,77 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 2,38 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,88 - 1,84 (m, 1H), 1,71 - 1,28 (m, 4H) y 0,91 (d, J = 4,5 Hz, 6H) ppm
700	A	A	433,49	4	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,70 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,01 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,75 - 1,62 (m, 1H), 1,57 - 1,39 (m, 2H) y 1,36 - 1,19 (m, 4H) ppm

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
701	A	A	457,48	4,03	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,69 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,37 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,70 - 3,57 (m, 1H), 2,37 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,78 (s, 3H) y 1,70 - 1,22 (m, 4H) ppm
702	A	A	443,46	3,84	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,69 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,41 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,65 - 3,53 (m, 3H), 2,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,02 (t, J = 13,2 Hz, 2H) y 1,70 - 1,27 (m, 4H) ppm
703	A	A	417,52	3,66	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,54 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,35 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 11,7 Hz, 2H) y 1,73-1,36 (m, 4H) ppm
704	A	A	457,56	3,77	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,51 (s, 1H), 8,39 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,79 - 3,76 (m, 1H), 3,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 4H) y 1,67 - 1,33 (m, 8H) ppm
705	A	A	403,49	3,47	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,54 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 2,6, 9,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,68 - 3,61 (m, 4H), 2,39 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,03 - 1,99 (m, 2H) y 1,65 - 1,25 (m, 4H) ppm
706	A	A	458,53	3,42	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,52 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,65 - 3,62 (m, 4H), 3,37 - 3,34 (m, 4H), 2,35 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 11,0 Hz, 2H) y 1,66 - 1,29 (m, 4H) ppm
707					
708	A	A	432,5	3,49	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,22 - 5,19 (m, 1H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 2,01 - 1,72 (m, 6H), 1,64 - 1,53 (m, 3H), 1,40 - 1,13 (m, 2H) y 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm
709 (enantiómero 1, véase 710)	A	A	390,46	4,11	H RMN (300,0 MHz, CDCl ₃) d 9,89 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,28 (s, H), 6,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,65 - 4,61 (m, 1H), 2,04 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,87 - 1,84 (m, 3H), 1,77 - 1,71 (m, 3H), 1,65 - 1,55 (m, 2H), 1,38 - 1,22 (m, 3H) y 0,92 - 0,85 (m, 3H) ppm
710 (enantiómero 2, véase 709)	A	A	390,47	4,02	RMN (300,0 MHz, CDCl ₃) d 10,15 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 2,4, 7,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,05 - 8,02 (m, 1H), 7,30 (d, J = 11,4 Hz, H), 4,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,68 - 4,55 (m, 1H), 2,30 - 2,24 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 5H), 1,66 - 1,49 (m, 2H), 1,45 - 1,16 (m, 3H) y 1,01 - 0,90 (m, 3H) ppm

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
711	C	C	503,52	2,91	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45 - 8,31 (m, 2H), 5,25 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,15 - 3,95 (m, 2H), 3,84 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 14,1 Hz, 3H), 3,26 - 3,03 (m, 3H), 2,66 (s, 2H), 2,40 - 2,13 (m, 3H), 2,02 (d, J = 32,7 Hz, 4H), 1,82 - 1,46 (m, 3H).
712	A	A	402,47	3,98	¹ H RMN (300,0 MHz, DMSO) δ 12,28 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,98 - 5,84 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 5,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,52 - 4,42 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 2,19 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,06 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 1,57 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 12,3 Hz, 1H) y 1,28 - 1,16 (m, 2H) ppm
713	A	A	402,49	4,13	¹ H RMN (300,0 MHz, DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,00 - 5,86 (m, 1H), 5,09 - 5,03 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 2,33 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,86 - 1,70 (m, 3H) y 1,65 - 1,35 (m, 5H) ppm
714	A	A	435,34	3,3	
715	A	A	491,39	3,68	
716	A	A	477,37	3,75	
717	A	A	436,48	3,71	¹ H RMN (300,0 MHz, DMSO) δ 12,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,79 (dd, J = 2,4, 5,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 1,5, 4,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,73 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 4,55 - 4,51 (m, 2H), 3,85 - 3,82 (m, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 3H), 1,72 - 1,41 (m, 5H) y 1,31 - 1,19 (m, 2H) ppm
718	A	A	436,49	3,6	¹ H RMN (300,0 MHz, DMSO) δ 12,29 (s, 1H), 8,71 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 2,8, 4,5 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 3,8, 10,5 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,00 - 1,97 (m, 2H), 1,82 - 1,63 (m, 4H) y 1,59 - 1,45 (m, 4H) ppm
719	A	A	443,5	4,07	¹ H RMN (300,0 MHz, DMSO) δ 12,58 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36 - 8,23 (m, 4H), 7,81 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 2,14 - 1,22 (m, 8H), 0,91 - 0,80 (m, 1H), 0,40 - 0,31 (m, 2H) y 0,20 - 0,10 (m, 2H) ppm
720	A	A	459,5	3,99	¹ H RMN (300,0 MHz, DMSO) δ 12,72 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,39 - 8,37 (m, 2H), 4,42 - 4,08 (m, 3H), 4,02 - 3,88 (m, 2H), 3,64 - 3,57 (m, 1H), 3,18 - 3,12 (m, 3H) y 2,12 - 1,19 (m, 9H) ppm
721	A	A	417,5	3,93	¹ H RMN (300,0 MHz, DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 5,6, 7,1 Hz, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,13 - 1,20 (m, 8H) y 0,98 (t, 3H) ppm

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
722	A	A	447,52	4,11	¹ H RMN (300,0 MHz, DMSO) d 13,14 (s, 1H), 9,50-9,45 (m, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,60 (s, H), 5,50 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,94 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,81 (qm, J = 6,3 Hz, 1H), 2,51 (s, H), 2,32 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,87 - 1,64 (m, 4H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H) y -0,00 (s, H) ppm
723	A	A	445,5	4,03	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) d 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,51 - 4,28 (m, 1H), 4,01 - 3,80 (m, 1H), 2,40 - 2,15 (m, 2H), 2,11 - 1,86 (m, 2H), 1,84 - 1,26 (m, 4H), 1,18 (s, 9H)
724	A	A	428,45	3,69	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) d 8,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,52 - 4,34 (m, 1H), 4,02 - 3,84 (m, J = 11,5 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,40 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,14 - 1,97 (m, 2H), 1,81 - 1,23 (m, 4H).
725	A	A	446,48	2,47	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) d 8,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,56 - 4,37 (m, 1H), 4,13 - 3,98 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,92 (d, J = 3,6 Hz, 6H), 2,43 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,07 (t, J = 13,1 Hz, 2H), 1,83 - 1,24 (m, 4H).
726	A	A	443,53	3,92	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) d 8,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,24 (m, 1H), 4,01 - 3,77 (m, 1H), 3,14 - 2,98 (m, 1H), 2,41 - 1,01 (m, 14H).
727	A	A	457,51	4,04	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) d 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,51 - 4,30 (m, 1H), 4,04 - 3,80 (m, 1H), 3,25 - 3,04 (m, 1H), 2,39 (d, J = 20,1 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,94 - 1,24 (m, 4H), 1,12 (dd, J = 10,1, 3,0 Hz, 6H), 1,04 - 0,94 (m, J = 9,4, 4,3 Hz, 1H), 0,75 - 0,62 (m, 1H).
728	A	A	459,56	4,17	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) d 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 22,9 Hz, 1H), 8,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,53 - 4,27 (m, J = 11,6, 8,2, 3,7 Hz, 1H), 4,02 - 3,83 (m, J = 15,7, 7,7 Hz, 1H), 2,37 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 2,06 (s, 2H), 1,82 - 1,15 (m, 4H), 1,01 (s, 9H).
729	A	A	486,54	2,78	
730	A	A	488,52	3,82	
731	C	C			(400 MHz, DMSO-d ₆): 12,33 (s a, intercambiado con D ₂ O, 2H), 8,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,2 Hz, intercambiado con D ₂ O, 1H), 4,04-4,02 (m, 1H), 2,17-2,00 (m, 5H), 1,63-1,39 (m, 4 H).
732	A	A			(400 MHz, CDCl ₃): 12,33 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,3 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 1H), 3,48 - 3,43 (m, 1H), 3,38 - 3,34 (m, 2H), 2,09 - 2,0 (m, 1H), 1,95 - 1,93 (m, 1H), 1,81 - 1,25 (m, 7H).

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
733	A	A			(400 MHz, DMSO-d ₆): 12,33(s.a. intercambiado con D ₂ O, 1H), 8,27(d, J = 2 Hz, 1H), 8,19(s, 1H), 8,11(d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,39(d, J = 6,4 Hz, intercambiado con D ₂ O, 1H), 4,05(s.a. 1H), 2,39(s, 1H), 2,14-2,12(m, 2H), 1,77-1,61(m, 6H).
734	A	A	443,4	3,39	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,77 - 3,50 (m, 2H), 2,35 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,38 (tdd, J = 16,2, 11,9, 4,6 Hz, 6H), 1,08 (t, J = 5,5 Hz, 3H), 1,04 - 0,94 (m, 1H), 0,61 - 0,49 (m, 1H).
735	A	A	529,46	4,62	
736	A	A	489,4	4,56	
737	A	A	485,44	4,57	
738	A	A	439,37	3,31	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,60 (d, J = 37,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 23,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,00 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 2,47 - 2,31 (m, 2H), 2,23 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,12 - 1,97 (m, 2H), 1,77 - 1,17 (m, 5H), 0,95 - 0,83 (m, 1H).
739	A	C	486,52	2,16	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,65 (d, J = 45,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 23,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,10 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 12,1 Hz, 3H), 2,36 (s, 1H), 2,28-1,25 (m, 16H).
740	A		447,53	3,98	¹ H RMN (300 MHz, MeCD) δ 8,73(s, 1H), 8,45(s, 1H), 8,37(d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,25(d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,89-4,8 (m, 1H), 3,02 - 2,95(m, 2H), 2,86(d, J = 0,5 Hz, 1H), 2,65(d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,46(d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,03 - 1,98(m, 1H), 1,9 - 1,8(m, 1H), 1,78-1,68(m, 1H), 1,5 - 1,3(m, 2H), 0,95(t, J = 7,3 Hz, 3H) y 0,0(s, TMS)
741	A		470,46	3,82	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,73 (dd, J = 10,1, 6,3 Hz, 6H), 2,30 - 2,15 (m, 1H), 2,04 - 1,86 (m, 1H), 1,85 - 1,50 (m, 6H).
742	A		470,49	3,7	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,30 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,55 - 4,36 (m, 1H), 3,71 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 3,68 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 2,00 - 1,72 (m, 3H), 1,71 - 1,41 (m, 2H), 1,39 - 1,18 (m, 1 H).
743	A	A	419,34	2,86	
744	A	A	419,34	2,61	
745	A	A	447,5	3,8	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,70 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,95 (d, J = 15,2 Hz, 3H), 2,25 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,09 (s, 2H), 1,98 - 1,39 (m, J = 62,5 Hz, 5H).

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
746 (mezcla racémica del diastereómero 1 con respecto 1-OH del anillo ciclohexilo, véase 755)	A	A	422,48	3,6	
747	A	A	448,48	3,42	
748	A		448,5	3,51	
749	A	A	422,47	3,6	
750	A	A	447,36	3,07	
751	A	A	433,35	2,88	
752	A	A	447,36	2,78	
753	A	A	454,4	3,32	
754	A	C	406,35	3,16	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) d 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,37 - 4,57 (m, 49H), 2,42 (dd, J = 13,3, 4,2 Hz, 2H), 2,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,07 - 1,87 (m, 3H), 1,77 (dd, J = 18,1, 8,6 Hz, 3H).
755	A	C	406,35	3,03	
(mezcla racémica del diastereómero 2 con respecto 1-OH del anillo ciclohexilo, véase 746)					
756	A	A	472,45	2,24	
757	A	A	399,52	3,29	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) d 9,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,54 - 4,32 (m, 1H), 4,18 - 3,99 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,44 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,97 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 1,77 - 1,28 (m, 4H).
758	A	A	427,4	3,26	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) d 8,71 (dd, J = 14,6, 2,9 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 2,03 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,70 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,61 - 1,18 (m, 8H).
759	A	A	460,48	2,15	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) d 8,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 - 8,44 (m, 1H), 8,38 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,97 - 2,80 (m, 7H), 2,47 (s, 1H), 2,22 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,84 - 1,19 (m, 9H).
760	A	A			(400 MHz, DMSO-d ₆): 12,35 (s, a, 1H), 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,2-8,17 (m, 2H), 6,97 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,6-4,54 (m, 1H), 4,5 (s, a, 1H), 3,58-3,48 (m, 2H), 2,57 (s, 1H), 2,33-2,227 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,61-1,59 (m, 1H), 1,43-1,32 (m, 2H)

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
761	A	A			(400 MHz, DMSO-d6): 12,35 (s, 1H), 8,75(d,J= 2,4 Hz, 1H), 8,29(d,J= 2 Hz, 1H), 8,2-8,17(m, 2H), 6,97(d,J=6,8 Hz, 1H), 4,6-4,55(m, 1H), 4,5(s, 1H), 3,58-3,5(m, 2 H), 2,56(s, 1H), 2,33-2,227(m, 2H), 1,76-1,69(m, 2H), 1,61-1,59(m, 1H), 1,43-1,32(m, 2H)
762	A	A	406,35	3,23	1H RMN (300 MHz, MeOD) d 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,37 - 4,57 (m, 49H), 3,38 - 3,26 (m, 26H), 2,42 (dd, J = 13,3, 4,2 Hz, 2H), 2,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,07 - 1,87 (m, 3H), 1,77 (dd, J = 18,1, 8,6 Hz, 3H).
763	A	A	406,35	3,06	
764	A	A	420,36	3,2	1H RMN (300 MHz, MeOD) d 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,91 - 4,77 (m, 27H), 3,77 (s, 3H), 3,38 - 3,26 (m, 39H), 2,45 (dd, J = 13,2, 3,8 Hz, 2H), 2,20 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,06 (s, 1H), 2,00 - 1,82 (m, 3H), 1,82-1,23 (m, 5H).
765	A	A	453,38	3,34	
766	A	A	449,41	3,4	
767	A	A	487,42	3,56	
768	A	A	486,46	2,24	
769	A	C	415,5	2,75	1H RMN (300 MHz, MeOD) d 8,84 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,40 (s, J = 20,9 Hz, 1H), 2,26-1,85 (m, J = 27,0 Hz, 3H), 1,79 - 1,20 (m, 4H).
770	A	A	469,44	3,22	RMN 1H (MeOH-d4): 9,0 (s, 1H), 8,6 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 1,3-2,6 (m, 10H).
771	A	A	472,45	2,21	
772	A	A	455,43	2,97	
773	A	A	451,4	3,31	RMN 1H (MeOH-d4): 8,7 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 4,7 (s, 1H), 4,15-4,5 (m, 4H), 3,7 (t, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (t, 2H), 1,2-1,8 (m, 4H).
774	A	C	472,45	2,21	RMN 1H (MeOH-d4): 8,7 (d, 2H), 8,3 (d, 2H), 4,4 (m, 1H), 3,6-4,0 (m, 3H), 3,3 (s, 3H), 2,9 (m, 3H), 2,0-2,5 (m, 6H), 1,2-1,8 (m, 4H).
775	A	A	435,34	3,21	1H RMN (300 MHz, MeOD) d 7,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,71 (dt, J = 13,2, 6,7 Hz, 1H), 2,55 (dt, J = 18,3, 9,2 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 0,90 - 0,67 (m, 2H), 0,58 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 0,53 - 0,37 (m, 2H), 0,37-0,18 (m, 1H).
776	A	A	392,34	2,9	1H RMN (300 MHz, MeOD) d 7,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,71 (dt, J = 13,2, 6,7 Hz, 1H), 2,55 (dt, J = 18,3, 9,2 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 0,90 - 0,67 (m, 2H), 0,58 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 0,53 - 0,37 (m, 2H), 0,37-0,18 (m, 1H).
777	C	C	410,32	2,37	

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
778	A	A	507,53	3,54	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 4,9, 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,22 - 8,09 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 16,1, 8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 4,32 - 4,16 (m, 2H), 3,84 - 3,71 (m, 2H), 3,60 (s, 1H), 3,26 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 2,70 - 2,56 (m, J = 22,6 Hz, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,17 - 1,92 (m, 2H), 1,77 - 1,41 (m, 4H), 1,33 - 1,11 (m, 2H).
779	A	A	433,42	3,22	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 8,48 (s, 2H), 8,34 (dd, J = 23,7, 3,9 Hz, 3H), 4,99 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 4,88 (s, 1H), 4,85 - 4,67 (m, 32H), 3,44 - 2,95 (m, 44H), 2,29 (dd, J = 13,5, 4,1 Hz, 3H), 2,11 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,04 - 1,80 (m, 7H), 1,76 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 4H).
780	A	A	487,36	3,57	
781	A	A	394,32	2,81	
782	A	A	424,5	3,96	
783	A	A	456,39	2,9	
784	A	A	473,41	3,29	
785	A	A	461,44	3,59	
786	A	A	419,34	3,01	
787	A	A	382,399	2,47	(400 MHz, DMSO-d6): 12,36 (s, intercambiado con D2O, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,2 Hz, intercambiado con D2O, 1H), 4,27 (s a, 1H), 2,15-2,06 (m, 6H), 1,75-1,69 (m, 2H).
788	A	A	362,399	2,68	(400 MHz, DMSO-d6): 12,34 (s, intercambiado con D2O, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 6 Hz, intercambiado con D2O, 1H), 4,42 (s a, intercambiado con D2O, 1H), 4,04 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 1,89-1,6 (
789	A	A			¹ H RMN (300,0 MHz, DMSO) δ 12,90 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,85 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,34 - 3,17 (m, 7H) y 2,09 - 1,26 (m, 9H) ppm
790	A	A	406,49	3,87	¹ H RMN (300,0 MHz, CDCl ₃) δ 14,46 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 11,5 Hz, H), 4,59 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,04-1,70 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), y 0,00 (s, H) ppm
791	A	A	434,38	3,26	3,26
792	A	A	434,38	2,9	
793	A	A	406,5	3,69	¹ H RMN (300,0 MHz, CDCl ₃) δ 9,47 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,28 (s, H), 4,85 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,01 - 3,97 (m, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 4H), 1,36 (m, 3H) y 0,99 (s, 1H) ppm
794	B	A	449,48	3,9	

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
795	A	A	432,39	3,86	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) d 8,80 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,0 (1H, s), 7,95 (1H, s), 5,2 (1H, m), 4,25 (2H, c), 1,95-1,45 (8H, m), 1,25 (3H, s), 1,15 (3H, t) ppm.
796	A	A	446,45	3,12	¹ H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,73 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 4,34 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,08 (m, 3H) y 1,89-1,78 (m, 3H) ppm
797	A	A	450,5	3,86	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) d 12,30 (s, 1H), 8,73 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,79 - 4,65 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 2H), 2,02 (dd, J = 40,1, 10,3 Hz, 1H), 1,91 - 1,64 (m, 7H), 1,59 - 1,44 (m, 3H), 1,19 (d, J = 10,6 Hz, 3H).
798	A	A	446,34	3,37	¹ H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,10 - 1,90 (m, 3H), 1,72 (m, 2H) y 1,50 (m, 1H) ppm
799	A	A	433,43	3,01	
800	A	A	433,42	2,66	
801 (mezcla racémica del diastereómero 1, véase 802)	A	A	461,44	3,35	
802 (mezcla racémica del diastereómero 2, véase 801)	A	A	461,44	2,81	
803	A	A	461,44	2,94	
804	A	A	404,3	3,45	¹ H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,84 (s, H), 8,61 (s, H), 8,36 (s, H), 8,30 (d, J = 5,1 Hz, H), 5,57 (s, H), 3,5 (1 H, M), 1,97 - 1,3 (m, 8 H), 0,93 (s, 3H), , ppm
805	A	A	403,34	2,98	¹ H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,85 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,16 (s, H), 7,99 (d, J = 4,1 Hz, H), 7,86 (s, H), 3,48 (d, J = 7,0 Hz, H), 2,80 (s, H), 2,15 (s, H), 2,0 (s, H), 1,86 (qn, J = 3,3 Hz, H), 1,80 (s, H), 1,74 (s, H), 1,44 (s, H).
806	A	A	417,36	3,1	¹ H RMN (300,0 MHz, CDCl ₃) d 9,01 (s, H), 8,77 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,06 - 7,96 (m, H), 3,44 (s, H), 3,42 (d, J = 4,0 Hz, H), 3,41 (t, J = 4,0 Hz, H), 2,19 - 1,66 (m, H), 1,97 (s, H) y 1,56 (s, H) ppm
807	A	A	431,37	3,24	
808	C	A	392,34	2,9	
809	A	A	392,34	2,9	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) d 13,10 (s, 1H), 9,20 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,93 - 8,67 (m, 2H), 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,39 - 8,30 (m, 0H), 4,78 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,51 (s, 4H), 2,02 - 1,63 (m, 3H), 1,46 (dd, J = 41,3, 11,6 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H).
810	A	A			¹ H RMN (300,0 MHz, DMSO) d 8,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 - 8,18 (m, 2H), 8,10 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,84 - 5,70 (m, 1H), 5,07 - 5,00 (m, 2H), 4,27 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,39 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 2,32 - 2,07 (m, 2H) y 1,82 - 1,08 (m, 5H) ppm
811	A	A	447,36	3,18	

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
812	A	A	447,36	2,7	
813	A	A	447,36	2,79	
814	A	A			H RMN (300,0 MHz, DMSO) d 12,92 (s, 1H), 9,02-8,88 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 4,29 (s, br 1H), 4,00 - 3,35 (m, 8H) y 2,17 - 1,27 (m, 10H) ppm
815	A	A	433,35	2,92	
816	A	A	406,29	3,24	
817	A	A	439,3	1,48	
818	A	A	465,34	1,73	
819	A	A	505,3	1,47	
820	A	A	493,3	2	
821	A	A			(400 MHz, DMSO-d6): 12,34 (s, intercambiado con D2O, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (d, J= 4 Hz, 1H), 7,54 (d, J=6,8 Hz, intercambiado con D2O, 1H), 4,71-4, 66 (m, 1H), 4,59(d, J=3,2 Hz, intercambiado con D2O, 1H), 4,27 (s a, 1H), 2,23-2,20(m, 1H), 1,98-1,57(m, 10H)
822	A	A			(400 MHz, DMSO-d6): 12,34 (s, intercambiado con D2O, 1H), 8,73 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 8,28(d, J= 2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15(d, J=3,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J=7,2 Hz, intercambiado con D2O, 1H), 4,75(d, J=3,6 Hz, intercambiado con D2O, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,22-4,21 (m, 1H), 2, 34-1,50 (m, 8H)
823	A	A	448,39	3,67	
824	A	A	448,39	3,05	
825	A	A	404,3	3,38	
826	A	A	404,3	3,38	H RMN (300,0 MHz, DMSO) d 12,34 (s, H), 8,74 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,33 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,28 (d, J = 1,6 Hz, H), 8,17 - 8,12 (m, H), 4,34 (s, H), 4,29 (s, H), 3,89 (s, H), 3,55 (d, J = 6,3 Hz, H), 3,32 (s, H), 2,50 (s, H), 2,29 (s, H), 1,95 - 1,90 (m, H), 1,82 (d, J = 6,6 Hz, H), 1,76 (s, H), 1,67 (s, H), 1,55 (s, H), 1,44 - 1,42 (m, H), 1,31 (s, H), 1,23 (s, H), 1,17 (s, H), 1,07 (s, H), 0,84 (d, J = 6,9 Hz, H) y -0,00 (d, J = 1,0 Hz, H) ppm
827	A	A	404,37	2,72	
828	A	A	377,37	1,9	
829	A	A	470,4	2,95	
830	A	B	392,34	2,98	MeOD d4: 8,8 (d, 1H); 8,5 (s, 1H); 8,4 (d, 1H); 8,3 (d, 1H); 4,5 (dd, 1H); 3,6 (dd, 1H); 3,3 (dd, 1H); 2,3 (m, 2H); 2,1 (m, 1H); 1,9 (m, 1H); 1,6 (t ap., 2H); 1,3 (m, 1H).
831	A	A	392,34	2,98	MeOD d4: 8,8 (d, 1H); 8,5 (s, 1H); 8,4 (d, 1H); 8,3 (d, 1H); 4,5 (dd, 1H); 3,6 (dd, 1H); 3,3 (dd, 1H); 2,3 (m, 2H); 2,1 (m, 1H); 1,9 (m, 1H); 1,6 (t ap., 2H); 1,3 (m, 1H).
832	A	A	376,34	2,94	MeOD d4: 8,8 (d, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,45 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 4,2 (dd, 1H); 3,4 (dd, 1H); 2,2 (m, 2H); 2,0 (m, 1H); 1,6 (m, 4H); 1,2 (d, 3H).

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
833	B	A	376,34	2,94	MeOD d4: 8,8 (d, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,45 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 4,2 (dd, 1H); 3,4 (dd, 1H); 2,2 (m, 2H); 2,0 (m, 1H); 1,6 (m, 4H); 1,2 (d, 3H).
834	A	A	442,37	3,25	H RMN (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H); 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,19 - 8,18 (m, 2H); 7,31 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 5,76 (s, 1H); 5,26 (t, J = 6,4 Hz, 1H); 4,58 (s, 1H); 3,87 - 3,74 (m, 2H); 2,50 (qn, J = 1,8 Hz, H), 2,01 - 1,80 (m, 3H), 1,74 - 1,50 (m, H) y -0,00 (TMS) ppm
835	A	A	442,37	2,84	H RMN (300,0 MHz, DMSO) d 12,30 (s, 1H); 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 8,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 8,19 - 8,13 (m, H); 7,44 (d, J = 7,6 Hz, H); 5,22 - 5,17 (m, 2H); 4,48 - 4,45 (m, 1H); 3,80 (td, J = 15,9, 7,4 Hz, H); 3,18 (d, J = 5,2 Hz, 2H); 2,51 (s, H), 2,09 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 2,03 (s, 1H); 1,92 - 1,80 (m, 1H); 1,70 (t, J = 12,3 Hz, H), 1,70 - 1,60 (m, 3H); 1,42 (dd, J = 9,9, 12,9 Hz, 1H); 1,26 (dd, J = 11,5, 22,0 Hz, 1H) y -0,00 (s, H) ppm
836	A	A	483,39	3,37	
837	A	A	483,39	2,93	
838	A	C	388,37	4,02	
839	A	A	433,4	3,69	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) d 8,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 8,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H); 3,49 - 3,14 (m, 3H); 2,68 (s, 0H); 2,19 (d, J = 14,2 Hz, 1H); 2,09 (d, J = 13,0 Hz, 1H); 1,96 (s, 4H); 1,76 (s, 2H); 1,49 (d, J = 41,9 Hz, 3H).
840	A	A	438,32	3,68	H RMN (300,0 MHz, DMSO) d 12,29 (s, 1H); 8,78 (dd, J = 2,4, 6,6 Hz, 1H); 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,18 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 8,13 (dd, J = 0,8, 4,0 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 4,83 - 4,78 (m, 1H); 4,52 (t, J = 3,6 Hz, 1H); 2,97 - 2,82 (m, 2H); 2,58 (d, J = 1,4 Hz, 3H); 2,19 - 1,81 (m, 3H); 1,72 - 1,57 (m, 2H); 1,54 - 1,32 (m, 1H) y 1,31 - 1,12 (m, 2H) ppm
841	A	A	390,5	2,97	(400 MHz, DMSO-d6): 12,8 (s a, intercambiado con D2O, 1H); 8,68 (s a, 1H); 8,40 - 8,38 (m, 2H); 4,59-4,57 (m, 1H); 2,36-2,11 (m, 4H); 2,11-2,06 (m, 1H); 1,92-1,79 (m, 2H); 1,46-1,44 (m, 2H).
842	A	A	454,37	3,47	H RMN (300,0 MHz, DMSO) d 13,06 (s, 1H); 9,35 (d, J = 6,4 Hz, 1H); 9,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,74 (s, 1H); 8,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H); 8,41 (s, 1H); 4,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 3,41 - 3,25 (m, 2H); 3,02 (s, 3H); 2,29 (d, J = 11,8 Hz, 1H) y 2,08 - 1,35 (m, 8H) ppm
843	A	A	525,43	3,58	
844	A	A	525,43	3,09	
845	A	A	449,41	3,36	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) d 8,36 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 4,25 (s a, 1H); 4,14 - 3,79 (m, 3H); 3,44 (s, 3H); 2,38 (s a, 1H); 2,17 (s a, 1H); 2,09 - 1,92 (m, 2H); 1,79 - 1,29 (m, J = 62,8 Hz, 4H).
846		A	390,399	2,91	(400 MHz, DMSO-d6): 12,61 (s a, intercambiado con D2O, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,41 - 8,30 (m, 3H); 3,54-3,43 (m, 2H); 2,74-2,68 (m, 1H); 2,46-2,42 (1H); 2,15-2,08 (m, 2H); 1,82 (s a, 3H); 1,57-1,47 (m, 2H).

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
847		A	389,35	3,79	
848		A	376,399	2,79	(400 MHz, DMSO-d ₆): 12,6 (s.a. intercambiado con D ₂ O, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,40-8,30 (m, 3H), 4,65-4,60 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,28-1,95 (m, 4H), 1,86-1,72 (m, 2H).
849		A	390,399	2,89	(400 MHz, DMSO-d ₆): 12,90 (s.a. intercambiado con D ₂ O, 1H), 9,20 (s.a. intercambiado con D ₂ O, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,44 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2 Hz, 1H), 3,56-3,49 (m, 3H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 3H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,44-1,39 (m, 1H).
850		A			(400 MHz, DMSO-d ₆): 12,32 (s.a. intercambiado con D ₂ O, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,6 (d, J = 6,4 Hz, intercambiado con D ₂ O, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 2,27 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,19-1,67 (m, 5H), 1,36-1,29 (m, 1H).
851	A	A	483,39	3,6	
852	A	A	483,39	3,05	
853		A	438,36	3,58	H RMN (300,0 MHz, DMSO) d 12,29 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,26 - 8,18 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 5,05 - 4,30 (m, 2H), 3,08 - 2,74 (M, 1H) y 2,26 - 0,92 (m, 12H) ppm
854	A	A	454,27	2,64	H RMN (300,0 MHz, DMSO) d 12,30 (s, 1H), 8,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,51 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,24 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,09 - 1,79 (m, 4H), 1,71 - 1,41 (m, 3H) y 1,36 - 1,05 (m, 2H) ppm
855	A	A	414,35	3	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) d 12,33 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,41 - 8,04 (m, 3H), 7,62 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,54 - 3,06 (m, 3H), 2,67 - 2,31 (m, 1H), 2,23 - 1,33 (m, 6H)
856	A	A	424,34	3,63	H RMN (300,0 MHz, CDCl ₃) d 8,85 (c, J = 2,3 Hz, H), 8,17 (dd, J = 2,3, 21,3 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,03 (s, H), 4,64 - 4,55 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 4,0, 8,3 Hz, 1H), 4,01 - 3,88 (m, 2H), 2,45 - 1,90 (m, 4H), 1,51 - 1,25 (m, 3H) y 0,00 (s, H) ppm
857	A	A	433,37	3,47	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) d 13,02 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,16 - 2,99 (m, 2H), 2,09 - 1,73 (m, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,73 - 1,42 (m, 3H), 1,28 (dd, J = 27,5, 10,6 Hz, 2H).
858	A	A	490,36	2,78	
859	A	A	424,41	3,8	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,73 (s, 1H), 8,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,10 - 3,80 (m, 2H), 2,21 - 1,60 (m, 8H) y 0,00 (s, H) ppm
860	A	A	392,34	2,82	MeOD4: 8,75 (d, 1H); 8,5 (s, 1H); 8,4 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,2 (d, 1H); 4,5 (ddd, 1H); 3,65 (d, 1H); 2,35 (s, 1H); 2,1 (m, 1H); 1,85 (m, 2H); 1,6 (m, 3H); 1,35 (s, 3H).

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
861	A	A	362,33	2,43	MeOD 4 8,55 (dd, 1H); 8,2 (d, 2H); 8,0 (d, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,2 (d, 1H); 4,2 (ddd, 1H); 3,6 (ddd, 1H); 3,4 (dd, 1H); 2,4 (s, 2H); 2,2 (m, 1H); 2,1 (m, 2H); 1,8 (m, 1H); 1,4 (m, 3H).
862	A	A	442,44	3,77	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,28 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,22 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H, OH), 4,49-4,38 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,05-1,80 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,35-1,14 (m, 2H).
863	A	A	503,42	3,36	
864	A	A	503,42	3,46	
865	A	A	517,43	3,57	
866	A	A	416,33	2,75	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,53 (s, 1H), 8,38 - 8,30 (m, 2H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 11,9, 8,2, 3,9 Hz, 1H), 3,78 (ddd, J = 11,9, 8,2, 3,8 Hz, 1H), 2,89 (s, 6H), 2,33 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,05 - 1,96 (m, J = 6,8, 4,1 Hz, 3H), 1,67 - 1,33 (m, 4H).
867	A	A	503,35	2,79	
868	A	A	503,35	2,93	
869	A	A	376,28	2,6	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,65 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 1H), 8,01 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 1,89 (dd, J = 28,7, 12,9 Hz, 3H), 1,74 - 1,41 (m, 5H), 1,28 (s, 3H).
870	A	A	457	2,84	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,23 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 9,9, 2,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,76 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,38 - 3,15 (m, 3H), 2,35 (dd, J = 12,6, 8,6 Hz, 1H), 2,04 (dd, J = 25,4, 9,8 Hz, 2H), 1,89 - 0,99 (m, 10H).
871	A	A	438,34	2,89	
872	A	A	376,28	2,57	
873	A	A	486,46	2,98	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,49 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,55 - 4,37 (m, 1H), 3,83 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,59 - 3,43 (m, 2H), 2,50 - 2,28 (m, 3H), 2,22 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,74 - 1,25 (m, 5H), 1,15 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
874	A	A	486,46	2,9	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,51 (s, 1H), 8,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,95 - 3,76 (m, J = 11,0 Hz, 2H), 3,76 - 3,61 (m, 2H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 3,50 - 3,39 (m, 2H), 2,43 - 2,28 (m, 1H), 2,22 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,53 (ddd, J = 44,1, 27,8, 15,6 Hz, 4H), 1,32 - 1,10 (m, 6H).

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
875	A	A	401,3	3,01	¹ H RMN (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 - 8,26 (m, 2H), 8,17 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 2,85 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 1,7 Hz, H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,77 - 1,64 (m, 4H), 1,50 (d, J = 6,3 Hz, 3H) y 0,00 (s, H) ppm
876	A	A	489,34	2,99	
877	A	A	489,34	2,75	
878	A	A	374,21	1,64	
879	A	A	483,45	2,35	
880	A	A	427,4	2,97	
881	C	C	389,27	2,03	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) d 12,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 3H), 4,29 (s, 1H), 4,08 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,16 - 2,95 (m, 2H), 2,17 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,81 - 1,57 (m, 2H).
882	A	A	401,3	2,73	¹ H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,16 (m, 2H), 7,97 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,69 - 4,58 (m, 1H), 2,65 (s, 2H), 2,26 - 1,98 (m, 3H), 1,84 (d, 1H), 1,79 - 1,73 (m, 1H), 1,67 - 1,47 (m, 2H), 1,36 - 1,21 (m, 1H) y 0,00 (TMS) ppm
883	A	A	457,38	3,55	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) d 12,25 (s, 1H), 8,63 - 8,02 (m, 4H), 7,62 (dd, J = 62,6, 7,2 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 60,4 Hz, 4H), 2,47 - 0,73 (m, 15H).
884	E	A	471,39	3,74	
885	A	A	420,24	3,09	
886	A	A	454,26	3,62	¹ H RMN (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,28 - 8,24 (m, 2H), 8,17 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,22 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,12 - 1,69 (m, 4H) y 1,52 (d, J = 8,7 Hz, 3H) ppm
887	A	C	420,24	3,09	
888 (diastereomero 1, véase 889)	A	A	420,36	3,93	¹ H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 4,2, 9,1 Hz, 2H), 2,02 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 4H), 1,69 - 1,55 (m, 3H), 1,26 - 1,20 (m, 4H) y -0,00 (s, H) ppm
889 (diastereomero 2, véase 888)	A	A	420,37	3,94	¹ H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 3,6, 7,6 Hz, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 2,10 (dd, J = 3,7, 13,4 Hz, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 3H), 1,69 - 1,50 (m, 4H), 1,20 (d, J = 9,4 Hz, 2H) y -0,00 (TMS) ppm
890	A	A	472,42	3,6	
891	A	A	456,4	3,82	
892	A	A	472,41	3,69	
893	A	A	486,42	3,6	

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
894	A	A	486,44	3,6	
895	A	A	442,42	3,7	
896	A	A	500,42	3,77	
897	A	A	458,42	3,48	
898	A	A	472,42	3,51	
899	A	A	401	3,6	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) d 12,30 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 2,22 - 1,91 (m, 4H), 1,82 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,29 (ddd, J = 54,3, 34,3, 10,3 Hz, 4H), 0,97 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
900	A	A	413	3,56	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) d 12,23 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 9,9, 2,9 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 2,22 - 1,73 (m, 4H), 1,62 - 1,04 (m, 5H), 0,75 - 0,53 (m, 4H).
901	A	A	442,37	2,97	
902	A	A	472,43	3,41	
903	A	A	472,48	3,65	
904	A	A	472,38	2,72	
905	A	A	472,38	2,61	
906	A	A	472,38	2,67	
907	A	A	486,4	2,88	
908	A	A	457,35	2,53	
909	A	A	499,38	2,62	
910	A	A	486,4	3,02	
911	A	A	506,29	2,57	
912	A	A	460,35	2,79	
913	A	A	456,39	2,98	
914	A	A	486,4	2,79	
915	A	A	456,39	2,98	
916	A	A	500,41	3,1	
917		A	454,34	2,54	
918		A	508,34	3,38	
919		A	470,4	1,59	
920		A	384,34	1,74	
921		A	488,38	1,92	

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
922		A	481,4	1,79	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,44 - 8,41 (m, 2H), 8,32 (dd, J = 1,6, 2,7 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,79 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,65 (td, J = 10,2, 4,7 Hz, 2H), 3,54 (qn, J = 1,6 Hz, 1H), 2,97 (dt, J = 12,5, 4,2 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,03 - 1,87 (m, 4H) y 1,79 - 1,23 (m, 7H) ppm
923		A	499,38	1,57	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,53 (dd, J = 2,8, 9,6 Hz, 1H), 8,18 - 8,08 (m, 2H), 7,99 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,25 (dt, J = 15,2, 4,8 Hz, 1H), 4,04 (d, 2H), 3,83 - 3,68 (m, 1H), 2,80 (dd, J = 2,5, 25,7 Hz, 2H), 2,46 - 2,35 (m, 2H), 2,21 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,80 - 1,75 (m, 2H), 1,63 - 1,29 (m, 3H) y 1,22 (d, J = 4,8 Hz, 4H) ppm
924		A	403,34	1,77	
925		C	398,35	1,75	
926		A	472,38	2,08	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,76 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,44 - 8,38 (m, H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, H), 4,87 (d, J = 5,1 Hz, H), 4,64 - 4,56 (m, H), 3,38 - 3,19 (m, H), 2,65 (s, H), 2,46 (s, H), 2,42 (s, H), 2,16 (s, H), 2,07 (t, J = 12,0 Hz, H), 2,00 (s, H), 1,88 (c, J = 6,6 Hz, H), 1,88 (s, H), 1,70 (s, H) y 1,61 (d, J = 12,8 Hz, H) ppm
927		C	420,36	1,8	
928		A	420,36	1,79	
929			431,19	1,82	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,85 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,15 (s, H), 7,99 (d, J = 4,1 Hz, H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, H), 7,64 (s, H), 5,49 (s, H), 5,01 (s, H), 4,95 (s, H), 4,88 (s, H), 4,56 - 4,47 (m, H), 3,53 (d, J = 1,7 Hz, H), 3,35 - 3,17 (m, H), 3,07 (s, H), 2,66 (s, H), 2,36 (s, H), 2,13 (d, J = 9,6 Hz, H), 2,02 - 1,98 (m, H), 1,89 (s, H), 1,83 - 1,77 (m, H), 1,73 - 1,68 (m, H), 1,63 (s, H), 1,49 - 1,42 (m, H), 1,36 (s, H), 1,28 (s, H), 1,20 - 1,07 (m, H) y 0,01 (d, J = 3,3 Hz, H) ppm
930			417,19	1,84	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,86 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,26 - 8,22 (m, H), 8,15 (s, H), 8,03 - 7,98 (m, H), 7,67 (s, H), 7,62 (s, H), 5,47 (d, J = 10,7 Hz, H), 5,09 (d, J = 6,6 Hz, H), 5,01 (s, H), 4,88 (s, H), 4,61 (s, H), 4,52 (dd, J = 7,1, 15,2 Hz, H), 4,52 (s, H), 3,72 (s, H), 3,66 (s, H), 3,60 (d, J = 7,1 Hz, H), 3,54 - 3,43 (m, H), 3,34 (s, H), 3,31 (qn, J = 1,6 Hz, H), 3,08 (t, J = 1,7 Hz, H), 2,76 - 2,71 (m, H), 2,13 (d, J = 12,7 Hz, H), 2,01 (d, J = 8,5 Hz, H), 1,83 - 1,76 (m, H), 1,72 - 1,67 (m, H), 1,63 (s, H), 1,42 (s, H), 1,37 (d, J = 6,5 Hz, H), 1,29 - 1,15 (m, H), 0,98 (s, H), 0,83 (s, H), 0,20 (s, H), 0,07 (s, H), 0,00 (TMS) y -0,20 (s, H) ppm
931			494,39	2,04	
932	A	A	416,44	2,93	
933	A	A	453,4	1,5	
934	A	A	476,09	1,92	
935	A	A	478,08	1,89	
936	A	A	460,1	1,76	
937	A	A	474,6	2,02	

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
938	A	A	388,11	1,87	
939	A	A	392,41	2,42	
940			490,1	2,04	
941			472,13	1,79	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,70 (d, J = 2,2 Hz, H), 8,51 - 8,43 (m, H), 8,33 (s, H), 8,10 (d, J = 5,6 Hz, H), 4,77 (s, H), 4,63 - 4,53 (m, H), 4,15 (d, J = 4,5 Hz, H), 3,98 - 3,90 (m, H), 3,84 (t, J = 5,0 Hz, H), 3,63 - 3,53 (m, H), 3,48 - 3,41 (m, H), 3,21 (s, H), 3,16 (s, H), 3,11 (s, H), 2,82 (s, H), 2,65 (s, H), 2,49 (d, J = 9,8 Hz, H), 2,13 - 1,90 (m, H), 1,86 - 1,72 (m, H), 1,62 - 1,51 (m, H), 1,33 (dd, J = 6,5, 17,5 Hz, H) y -0,00 (TMS) ppm
942			466,2	1,66	
943			456,13	1,92	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 12,44 (s, H), 8,49 - 8,46 (m, H), 8,33 (s, H), 8,23 (d, J = 5,6 Hz, H), 7,31 - 7,25 (m, H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, H), 7,12 (s, H), 7,07 (t, J = 7,2 Hz, H), 4,90 (d, J = 12,9 Hz, H), 4,81 (d, J = 6,3 Hz, H), 4,75 (s, H), 4,69 (s, H), 4,60 (t, J = 11,1 Hz, H), 4,58 (s, H), 4,23 (s, H), 4,06 (d, J = 8,5 Hz, H), 3,72 (s, H), 3,54 (s, H), 3,44 - 3,39 (m, H), 3,32 - 3,25 (m, H), 3,18 (t, J = 1,7 Hz, H), 3,15 (s, H), 3,08 - 3,07 (m, H), 2,98 (s, H), 2,65 (s, H), 2,47 (d, J = 12,5 Hz, H), 2,05 (c, J = 11,9 Hz, H), 2,00 (s, H), 1,91 - 1,83 (m, H), 1,73 (d, J = 9,7 Hz, H), 1,64 (s, H), 1,56 (d, J = 12,6 Hz, H), 1,45 (s, H), 1,37 (d, J = 6,9 Hz, H), 0,20 (s, H), 0,07 (s, H), 0,01 - -0,02 (m, H), -0,20 (s, H), - 2,49 (s, H) y -2,71 (s, H) ppm
944			482,1	1,93	
945	A	A	402,399	2,23	(400 MHz, DMSO-d6): 12,35 (s a, intercambiado con D2O, 1H), 9,18 (s a, intercambiado con D2O, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,38 (s a, 1H), 3,01 (d, J = 10 Hz, 1H), 2,8 (s, 1H), 2,58 (s, 1H), 1,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,56-1,22 (m, 5H)
946	A	A	402,399	1,88	(400 MHz, DMSO-d6): 12,15 (s a, intercambiado con D2O, 3H), 8,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6 Hz, 1H), 4,66-4,65 (m, 1H), 2,7-2,65 (m, 2H), 1,72 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,58-1,32 (m, 5H)
947	A	A	402,32	3,42	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,76 (s a, 1H), 2,56 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 1,79 - 1,49 (complejo m, 2H) y 1,51 (d incrustado, J = 10,4 Hz, 2H) ppm
948	A	A	417,36	3,11	
949	A	A	417,29	2,99	
950		A	430,41	3	
951	A	A	431,37	2,98	RMN 1H (MeOH-d6): 8,7 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,3-2,1 (m, 6H).
952	A	A	430,83	2,83	
953	A	A	430,43	3,17	

Compuesto n.º	Cl ₅₀	CE ₅₀	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
954	A	A	444,36	3,33	
955	A	A	458,37	3,58	
956	A	A	429,53	3,15	H RMN (300,0 MHz, MeOD) d 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,54 - 4,47 (m, 1H), 4,13 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 2H), 2,42 - 2,36 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 4H), 1,90 - 1,59 (m, 4H) y 1,53 - 1,43 (m, 1H) ppm
957	A	A	544,4	3,62	
958	A	A	444,4	3,21	RMN 1H (MeOH-d4): conclusivo con estructura.
959	A	A	431,37	3,21	
960	A	A	431,37	3,24	
961	A	A	431,37	3,05	
962	A	A	431,37	3,09	
963	A	A	445,38	3,39	
964	A	A	445,38	3,16	
965	A	A	415,37	2,9	
966	A	A	415,37	2,9	
967	A	A	415,37	2,64	
968	A	A	415,37	2,72	
969	A	A	415,31	2,94	
970	A	A	431,3	3,16	
971	A	A	431,3	3,01	
972	A	A	415,31	2,94	
973	A	A	415,31	2,96	
974	A	A	416,33	1,79	
975	A	A	415,37	1,82	
976	A	A	415,37	1,72	
977	A	A	399,53	2,17	

Tabla 3: Datos de CI₅₀, CE₅₀, RMN y LCMS de compuestos de la figura 6

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI ₅₀ : uM)(Media (Todos))	HA(-) de Influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE ₅₀ uM(Media (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
979	A	A	385,48	2,31	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,65 (dd, J = 2,8, 9,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 2,0, 2,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,75 - 4,65 (m, 1H), 2,64 (s, 2H), 2,20 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 2,01 (dd, J = 3,4, 9,8 Hz, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 2H), 1,33 (dd, J = 3,6, 12,4 Hz, 1H) y 0,00 (TMS) ppm
980	A	A	432,26	2,46	DMSO d ₆ : 12,5 (s a, 1H); 8,75 (d, 1H); 8,65 (d, 1H); 8,3 (m, 4H); 7,7 (m, 2H); 7,2 (s a, 1H); 4,5 (s a, 1H); 2,7 (s, 3H); 2,3 9dd, 1H); 2,0 (m, 2H); 1,8-1,2 (m, 8H); 0,8 (t, 3H).
981	A	A	399,25	1,65	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,52 (s, 1H), 8,46 - 8,23 (m, 3H), 4,51 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,23 (s, 1H), 3,04 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,44 (s, 2H), 2,25 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,01 - 1,80 (m, 2H), 1,72 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,47 (s, 2H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 5H).
982	A	A	399,25	1,64	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,52 (s, H), 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 4,50 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,04 (c, J = 7,3 Hz, 5H), 2,25 (d, J = 3,5 Hz, 4H), 2,02 - 1,82 (m, 2H), 1,70 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 1,58 - 1,35 (m, 3H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 8H).
983	A	A	486,2	1,83	
984	A	A	376,28	1,58	
985	A	A	439,24	1,94	
986	A	A	458,24	1,66	
987	A	A	401,83	2,12	
988	A	A	401,9	1,99	
989	B	A	474,3	1,45	RMN 1H (MeOH-d ₄): 8,3 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 4,4 (t, 1H), 3,8 (t, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,3-1,7 (m, 4H).
990	A	A	429,26	1,92	
991	C	C	429,26	1,96	
992	A	A	526,3	1,99	in MeOH-d ₄
993	A	A	438,21	1,83	
994	A	A	512,3	1,83	RMN 1H (MeOH-d ₄): 8,6 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,2 (m, 1H), 4,3 (t, 1H), 3,8 (t, 1H), 3,5-3,6 (m, 3H), 3,1 (m, 2H), 2,8 (t, 1H), 2,3 (m, 3H), 2,2 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,3-1,75 (m, 4H).
995	A	A	470,5	2,04	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 8,41 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 8,33 - 8,04 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 3H), 4,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,66 - 3,42 (m, 1H), 2,18 - 1,90 (m, 2H), 1,87 - 1,69 (m, 2H), 1,58 - 0,68 (m, 8H)

ES 2 604 667 T3

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de Influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
996	A	A	470,49	2,23	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 8,41 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 8,32 - 8,04 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 3H), 4,09 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,66 - 3,41 (m, 1H), 2,17 - 1,89 (m, 2H), 1,78 (dd, J = 10,3, 7,1 Hz, 2H), 1,65 - 0,69 (m, 8H).
997	A	A	526,3	2	
998	C	C	526,3	2	
999	A	A	508,28	2,09	
1000	A	A	476,22	1,86	
1001	A	A	467,27	1,94	
1002	A	A	481,28	2,2	
1003	A	A	526,39	2,29	
1004	A	A	543,41	1,45	
1005	A	A	541,49	1,57	
1006	A	A	526,39	2,25	
1007	A	A	526,39	2,25	
1008	A	A	429,45	2,64	CDCl3: 9,6 (m, 1H); 8,5 (dd, 1H); 8,25 (m, 2H); 8,1 (d, 1H); 4,8 (appt, 1H); 4,5 (m, 1H); 3,4 (m, 1H); 2,8 (s, 3H); 2,6 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 1,9 (m, 3H); 1,5-1,0 (m, 5H)
1009	A	A	443,7	2,81	CDCl3: 9,4 (m, 1H); 8,6 (dd, 1H); 8,25 (s a, 2H); 8,1 (d, 1H); 4,8 (appt, 1H); 4,6 (m, 1H); 3,5 (m, 2H); 3,1 (m, 1H); 2,6 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 1,9 (m, 3H); 1,5-1,0 (m, 6H)
1010	A	A	487,29	1,93	CDCl3: 9,6 (m, 1H); 8,5 (dd, 1H); 8,25 (s a, 2H); 8,0 (d, 1H); 4,75 (t ap., 1H); 4,5 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 3,6 (m, 1H); 3,55 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 2,7 (m, 1H); 2,26 (t ap., 1H); 2,0 (m, 3H); 1,9 (m, 3H); 1,5-1,0 (m, 7H)
1011	A	A	473,28	1,79	
1012	A	C	504,06	2,09	
1013	A	A	486,47	2,52	RMN 1H (d6-DMSO) 12,10 (s, 1H), 8,48-8,45 (m, 1H), 8,40-8,32 (m, 3H), 6,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,27-4,09 (m, 2H), 3,72-3,47 (m, 1H), 3,41-3,11 (m, 2H), 2,17-1,98 (m, 3H), 1,90-1,72 (m, 4H), 1,60-1,37 (m, 2H), 1,32-1,20 (m, 1H)
1014	A	A	441,45	2,07	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1H), 8,53 - 8,01 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,33 - 3,68 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,23 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,08 - 1,73 (m, 3H), 1,70 - 1,08 (m, 3H).
1015	A	A	527,47	1,38	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,61 (s, 1H), 8,38 (ddd, J = 9,6, 8,6, 2,9 Hz, 4H), 6,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 30,8 Hz, 4H), 3,72 - 2,96 (m, 11H), 2,37 - 1,68 (m, 6H), 1,52 - 1,10 (m, 4H).

ES 2 604 667 T3

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de Influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1016	A	A	468,42	1,68	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,67 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 9,3, 3,8 Hz, 3H), 8,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,57 - 3,46 (m, 3H), 3,25 - 3,19 (m, 3H), 2,91 - 2,61 (m, 2H), 2,51 (dt, J = 3,6, 1,8 Hz, 4H), 2,23 - 1,81 (m, 4H), 1,54 - 1,37 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 3H).
1017	A	A	429,26	1,84	
1018	A	A	429,26	1,83	
1019	A	A	500,41	1,78	
1020	A	A	514,42	1,91	
1021	A	A	514,42	1,85	
1022	A	A	460,48	1,76	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,29 - 8,20 (m, 2H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,11 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,57 - 3,40 (m, 2H), 3,23 (ddd, J = 18,1, 10,3, 5,4 Hz, 2H), 2,17 - 2,01 (m, 3H), 1,90 - 1,74 (m, 2H), 1,52 - 1,20 (m, 4H).
1023	A	A	499,45	2,15	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,51 (dd, J = 2,8, 9,6 Hz, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 2H), 7,99 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,75 (s, H), 4,31 - 4,19 (m, H), 3,82 - 3,73 (m, 2H), 3,76 (dd, J = 3,6, 11,9 Hz, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,36 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,22 - 1,90 (m, 6H), 1,62 (s, H), 1,52 - 1,24 (m, 4H) y -0,00 (TMS) ppm
1024	A	A	427,27	2,07	
1025	A	A	427,27	2,04	
1026	A	A	413,26	1,94	
1027	B	A	413,26	1,9	
1028	A	A	414,34	2,36	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,56 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 - 8,32(m, 1H), 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,96 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 2,09 - 2,02 (m, 1H), 1,74 (complejo m, 9H).
1029	A	A	443,27	1,97	CDCl3: 9,75 (s a, 1H); 8,6 (dd, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 4,8 (d, 1H); 4,6 (m, 1H); 3,5 (m, 3H); 3,1 (m, 1H); 2,75 (d a, 1H); 2,25 (d a, 1H); 2,0 (m, 2H); 1,4 (d, 3H); 1,25 (t, 3H).
1030	A	A	443,27	1,99	CDCl3: 9,75 (s a, 1H); 8,5 (dd, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,0 (d, 1H); 4,8 (d, 1H); 4,5 (m, 1H); 3,5 (m, 2H); 3,4 (m, 1H); 2,5 (d a, 1H); 2,1 (d a, 1H); 1,7 (m, 3H); 1,4 (ddd, 1H); 1,2 (m, 6H).
1031	A	A	416,46	1,69	
1032	A	A	510,52	2,1	

ES 2 604 667 T3

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de Influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1033	A	A	479,39	2,08	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,23 (s, 1H), 8,50 - 8,46 (m, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,73 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,31 - 7,15 (m, 2H), 6,32 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,22 - 3,97 (m, 1H), 3,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,21 - 2,10 (m, J = 11,0 Hz, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,95 - 1,72 (m, 2H), 1,59 - 0,88 (m, 4H).
1034	A	A	400,37	2,15	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,58 (dd, J = 9,3, 2,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 2,7, 1,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,17 (s a, 1H), 2,03 (s a, 1H), 1,99 - 1,49 (m, 7H).
1035	A	A	444,42	1,81	
1036	A	A	472,5	1,67	RMN 1H (MeOH-d4): 8,4 (m, 2H), 8,25 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,15-1,46 (6H).
1037	C	C	470,4	1,72	
1038	A	A	470,4	1,73	
1039	A	A	458,43	1,61	RMN H (300,0 MHz, CDCl3) d 7,70 (s, H), 7,28 (s, H), 7,11 (s, H), 5,31 (s, H), 4,17 - 4,02 (m, H), 3,78 (s, H), 3,73 (c, J = 7,0 Hz, H), 3,49 (s, H), 2,97 (s, H), 2,90 (s, H), 2,65 (s, H), 2,03 (d, J = 11,7 Hz, H), 1,87 (s, H), 1,29 - 1,21 (m, H) y 0,93 (d, J = 6,7 Hz, H) ppm
1040	A	A	428,43	1,67	RMN H (300,0 MHz, CDCl3) d 10,54 (s, H), 8,53 (dd, J = 2,8, 9,4 Hz, H), 8,50 (s, H), 8,25 - 8,06 (m, H), 7,30 (d, J = 10,7 Hz, H), 5,96 (s, H), 5,32 (s, H), 4,95 (d, J = 8,0 Hz, H), 4,87 (d, J = 6,6 Hz, H), 4,27 - 4,11 (m, H), 4,02 - 3,92 (m, H), 3,77 (t, J = 6,2 Hz, H), 3,51 (s, H), 2,92 (s, H), 2,73 - 2,67 (m, H), 2,45 - 2,37 (m, H), 2,26 (d, J = 10,3 Hz, H), 2,18 (d, J = 3,9 Hz, H), 2,12 (s, H), 2,06 - 1,95 (m, H), 1,89 (s, H), 1,87 (c, J = 3,4 Hz, H), 1,73 (d, J = 8,6 Hz, H), 1,67 (s, H), 1,63 - 1,58 (m, H), 1,33 - 1,26 (m, H), 1,17 (t, J = 11,6 Hz, H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, H), 0,85 - 0,68 (m, H), 0,61 (t, J = 7,0 Hz, H), 0,62 (s, H) y 0,53 (d, J = 7,2 Hz, H) ppm

ES 2 604 667 T3

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de Influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1041	A	A	486,46	1,95	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,42 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,34 - 8,29 (m, 1H), 8,26 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 14,0, 10,0 Hz, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,75 (ddd, J = 15,3, 7,6, 3,6 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,36 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,04 - 1,75 (m, 7H), 1,68 - 1,19 (m, 6H).
1042	A	C	457,5	1,31	
1043	A	A			
1044	A	A	454,53	1,91	
1045	A	A	454,4	1,9	
1046	C	C	479,41	2,08	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,51 - 8,35 (m, J = 8,5, 4,9, 1,7 Hz, 3H), 8,32 - 8,19 (m, 2H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,63 (dt, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 1H), 6,27 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,17 - 3,98 (m, J = 10,5, 6,4 Hz, 1H), 3,67 - 3,44 (m, J = 7,8 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,95 - 1,70 (m, J = 25,5, 11,7 Hz, 2H), 1,53 - 0,93 (m, J = 33,7, 28,1, 12,8 Hz, 4H).
1047	A	A	501,5	1,65	
1048	A	A	396,41	2,17	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 9,07 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,56 - 8,50 (m, 2H), 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,1, 5,1 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,00 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 2,10 - 2,05 (m, J = 5,8 Hz, 1H), 1,99 - 1,52 (m, 9H).
1049	A	A	440,62	2	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 9,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (dd, J = 5,3, 0,8 Hz, OH), 8,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,0, 5,4 Hz, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 4H), 3,39 - 3,31 (m, 4H), 2,42 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,17 - 2,05 (m, J = 11,4 Hz, 1H), 1,99 (m enterrado, 3H), 1,67 - 1,26 (m, 5H).
1050	A	A	456,57	2,71	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,23 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 28,3, 14,1, 2,7 Hz, 3H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,20 - 4,00 (m, 1H), 3,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,49 - 3,36 (m, 1H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,84 - 2,65 (m, 1H), 2,22 - 1,72 (m, 5H), 1,48 - 1,10 (m, 5H), 0,98 (dd, J = 6,6, 1,8 Hz, 3H).

ES 2 604 667 T3

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de Influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1051	A	A	456,44	2,6	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 9,9, 2,9 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 28,6, 14,3, 2,8 Hz, 3H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,21 - 3,99 (m, 1H), 3,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 9,7, 7,3 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 17,0, 7,6 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 9,7, 8,0 Hz, 1H), 2,20 - 1,73 (m, 5H), 1,54 - 1,11 (m, 5H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
1052	A	A	456,67	2,75	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 9,9, 2,9 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 30,6, 15,3, 2,8 Hz, 3H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 3,69 - 3,50 (m, 1H), 3,27 - 3,24 (m, 1H), 3,17 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 2,21 - 1,66 (m, 5H), 1,38 (dd, J = 41,1, 29,2 Hz, 5H), 1,04 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1053	A	A	456,27	2,65	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 9,9, 2,9 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 27,2, 13,6, 2,8 Hz, 3H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,26 - 4,02 (m, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 1H), 3,72 - 3,53 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,15 - 1,64 (m, 5H), 1,44 (s, 5H), 1,04 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1054	A	A	472,42	2,34	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,27 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,9, 2,8 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 2,7, 1,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,90 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 2,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,93 - 1,77 (m, 4H), 1,75 (s, 1H), 1,54 - 1,21 (m, 5H).
1055	A	A	472,41	2,34	
1056	A	A	486,33	1,89	
1057	A	C	486,4	1,89	
1058	A	A	472,43	2,67	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,46 (dd, J = 10,0, 2,8 Hz, 1H), 8,17 - 7,91 (m, 2H), 4,28 - 4,08 (m, 1H), 3,88 - 3,71 (m, 1H), 3,62 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 3,46 - 3,32 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,32 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,03 - 1,85 (m, 2H), 1,67 - 1,20 (m, 4H).
1059	A	A	495	2,03	
1060	A	A	508	1,42	
1061	A	A	474	1,89	RMN 1H (MeOH-d4): 8,5 (s, 1H), 8,15-8,34 (m, 3H), 4,4 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,9 (s, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,2-1,5 (m, 4H), 1,1 (t, 3H).
1062	A	A	458	1,68	

ES 2 604 667 T3

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de Influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1063	A	A	444	1,91	
1064	A	A	504,5	1,91	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,44 (dd, J = 2,8, 9,6 Hz, H), 8,14 (t, J = 4,5 Hz, H), 8,13 (s, H), 7,98 - 7,94 (m, H), 7,70 (s, H), 7,06 (s, H), 6,28 (d, J = 7,3 Hz, H), 5,49 (s, H), 4,83 (s, H), 4,52 (s, H), 4,22 - 4,09 (m, H), 3,75 (dd, J = 3,8, 11,4 Hz, H), 3,69 (s, H), 3,57 - 3,30 (m, H), 3,26 (s, H), 3,10 (s, H), 2,99 (s, H), 2,87 (d, J = 8,6 Hz, H), 2,36 - 2,33 (m, H), 2,19 (d, J = 12,2 Hz, H), 2,03 (d, J = 10,6 Hz, H), 1,95 - 1,89 (m, H), 1,65 (s, H), 1,61 - 1,52 (m, H), 1,43 - 1,13 (m, H) y -0,00 (s, H) ppm
1065	A	A	486	1,96	
1066	A	A	474	1,82	
1067	A	A	474	1,89	in MeOH-4
1068	A	A	474	1,86	in MeOH-d4
1069	A	A	484	1,99	
1070	A	A	400,39	2,15	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,66 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,98 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,75 - 2,63 (m, 1H), 2,18 - 1,41 (m, 10H).
1071	A	A	400,56	2,15	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,66 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 4,90 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 2,15 - 1,42 (m, 10H).
1072	A	A	537	2,09	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,55 (s, 1H), 8,40 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,33 (t, J = 3,7 Hz, 2H), 6,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 13,1, 5,9 Hz, 4H), 3,35 - 3,25 (m, 1H), 2,67 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,21 - 1,80 (m, 6H), 1,56 - 1,22 (m, 4H).
1073	A	A	490	1,99	
1074	A	A	490	2,01	
1075	A	A	458	2,04	RMN 1H (MeOH-d4): 8,44 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,2 (d, 1H), 4,3-4,4 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,2 (c, 2H), 2,2-2,34 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,3-1,6 (m, 4H), 1,1 (m, 8H).
1076	A	A	473	1,33	RMN 1H (MeOH-d4): 8,5 (s, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 4,4-4,45 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,5-3,7 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,95 (m, 9H), 2,35 (m, 1H), 2,2 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,25-1,55 (m, 5H).

ES 2 604 667 T3

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de Influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1077	A	A	474,43	1,68	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,47 - 8,25 (m, H), 7,98 (s, H), 4,95 (s, H), 4,89 (s, H), 4,82 (s, H), 4,49 - 4,40 (m, H), 4,21 - 4,10 (m, H), 4,01 (s, H), 3,92 (s, H), 3,54 (t, J = 1,7 Hz, H), 3,44 - 3,30 (m, H), 3,07 (t, J = 1,6 Hz, H), 2,99 (s, H), 2,87 (d, J = 6,6 Hz, H), 2,65 (s, H), 2,51 (c, J = 12,1 Hz, H), 2,36 - 2,31 (m, H), 2,24 - 2,04 (m, H), 1,99 (s, H), 1,81 (d, J = 11,6 Hz, H), 1,71 - 1,66 (m, H), 1,61 - 1,45 (m, H), 1,40 - 1,37 (m, H), 1,18 - 1,08 (m, H), 0,19 (s, H), - 0,00 (TMS) y -0,20 (s, H) ppm
1078	A	A	481	1,91	RMN 1H (MeOH-d4): 8,5 (s, 1H), 8,17-8,33 (m, 3H), 4,4 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 2,7-2,9 (m, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,2-1,7 (m, 4H), 0,9 (m, 2H), 0,75 (m, 2H).
1079	A	A	472,37	2,11	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,23 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,9, 2,9 Hz, 1H), 8,30 - 8,19 (m, 2H), 8,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,77 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,20 - 4,04 (m, 1H), 3,71 - 3,50 (m, J = 7,7 Hz, 1H), 3,30 (c, J = 5,3 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,00 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,88 - 1,59 (m, 4H), 1,52 - 1,32 (m, 2H), 1,35 - 1,18 (m, 5H).
1080	A	A	500	2,01	RMN 1H (MeOH-d4): 8,5 (s, 1H), 8,26-8,33 (m, 3H), 4,36 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 5H), 1,2-1,6 (m, 5H), 1,1 (t, 3H).
1081	A	A	512	1,84	RMN 1H (MeOH-d4): 8,4 (s, 1H), 8,25-8,35 (m, 3H), 4,7 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,35 (c, 2H), 2,2-2,3 (m, 5H), 2,0 (m, 2H), 1,3-1,8 (m, 4H), 1,1 (t, 3H).
1082	B	A	498,35	2,69	RMN 1H (300 MHz, CDCl3) d 10,71 (s, 1H), 8,53 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 2,56 (s, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,81 - 1,42 (m, 2H), 1,41 - 0,87 (m, 7H).
1083	A	A	456,2	2,74	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,33 - 8,21 (m, 2H), 8,11 (dd, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,51(4H), 3,72 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 6H), 1,57 - 1,30 (m, 4H).
1084	A	A	486,46	1,76	
1085	A	A	458,5	2,05	
1086	A	A	444,61	1,87	
1087	A	A	458,56	2,04	

ES 2 604 667 T3

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de Influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1088	C	C	482,46	2,87	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,40 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 17,7, 2,5 Hz, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,84 - 3,53 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,28 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,11 (s, 1H), 2,05 - 1,76 (m, 6H), 1,61 - 1,00 (m, 9H).
1089	A	A	424,69	1,77	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 9,32 - 9,10 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,65 - 8,59 (m, 1H), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,1, 5,6 Hz, 1H), 4,53 - 4,34 (m, 1H), 3,97 - 3,79 (m, 1H), 2,42 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,05 - 1,83 (m, 5H), 1,70 - 1,33 (m, 4H).
1090	A	A	382,61	1,96	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 9,00 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,1, 5,0 Hz, 1H), 5,21 - 5,10 (m, J = 6,8 Hz, 1H), 3,01 - 2,87 (m, J = 6,8 Hz, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1 H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,98 - 1,47 (m, 7H).
1091	A	A	472,25	1,77	
1092	A	A	472,25	1,77	
1093	A	A	488,19	1,9	
1094	A	A	488,19	1,9	
1095	A	A	514,41	2,33	1 RMN H (300 MHz, DMSO) d 12,27 (s, 1 H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,29 - 8,25 (m, J = 1,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,21 - 3,92 (m, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,11 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 1,81 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,52 - 1,17 (m, 6H), 1,02 (d, J = 9,4 Hz, 8H).
1096	A	A	456,45	2,01	
1097	A	A	488	1,56	
1098	A	A	460,39	2,38	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,27 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,9, 2,8 Hz, 1H), 8,29 - 8,01 (m, 3H), 7,50 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,29 - 3,99 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 12,8, 6,6 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,25 - 3,05 (m, 4H), 2,19 - 1,68 (m, 3H), 1,52 - 1,11 (m, 3H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
1099	A	A	470,35	2,2	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 8,23 (ddd, J = 30,4, 15,2, 2,7 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 4,25 - 3,95 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 12,4, 6,7 Hz, 2H), 3,25 - 3,03 (m, 2H), 2,19 - 0,90 (m, 10H).
1100			474	1,55	
1101	A	A	502,5	1,76	

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de Influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1102	A	A	571,14	1,65	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 8,29 - 8,25 (m, J = 2,8, 1,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,20 - 4,08 (m, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,08 - 3,98 (m, 2H), 3,97 - 3,86 (m, J = 11,5, 8,4 Hz, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,18 - 2,07 (m, J = 11,8 Hz, 1H), 2,06 - 1,93 (m, J = 10,5 Hz, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 6H), 1,76 - 1,63 (m, 2H), 1,42 (dd, J = 23,4, 11,6 Hz, 2H), 1,35 - 1,15 (m, 3H), 0,81 (dd, J = 13,3, 6,8 Hz, 6H).
1103	A	A	486	1,72	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,24 - 2,98 (m, 4H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,01 (d, J = 11,5 Hz, 3H), 1,81 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,63 - 0,93 (m, 11H).
1104	A	A	490,43	1,59	RMN 1H (300 MHz, d6-DMSO) □12,70 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,19 (s, 1 H), 4,33 (s, 1 H), 4,13 (s, 3H), 2,27 (s,1H), 2,10 (s, 3H), 1,77 (s, 5H), 1,48 - 1,14 (m, 6H)
1105	A	A	474,4	1,5	RMN 1H (MeOH-d4): 8,5 (s, 1H), 8,25-8,33 (m, 3H), 4,4 (m, 1H), 4,1 (d, 2H), 3,8 (m, 1 H), 3,5 (dd, 2H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,0 (d, 2H), 1,3-1,6 (m, 4H).
1106	A	A	502,43	2,35	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1 H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,30 - 8,05 (m, 3H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,26 - 3,93 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,33 - 3,16 (m, 8H), 1,93 (dd, J = 67,2, 22,0 Hz, 4H), 1,60 - 0,89 (m, 5H).
1107	A	A	502,02	2,38	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,9, 2,8 Hz, 1H), 8,35 - 8,01 (m, 3H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,69 - 3,44 (m, 1H), 3,28 (d, J = 9,4 Hz, 7H), 2,04 (d, J = 32,3 Hz, 2H), 1,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,33 (dt, J = 25,0, 12,2 Hz, 5H).
1108	A	A	516,71	2,2	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1H), 8,65 - 7,90 (m, 4H), 7,53 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,72 - 2,94 (m, 11H), 2,04 (d, J = 30,8 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 44,2 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 56,3 Hz, 5H).
1109	A	A	516,41	2,39	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,27 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 48,0, 38,1 Hz, 4H), 7,55 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,81 - 2,81 (m, 11H), 2,21 - 1,68 (m, 5H), 1,32 (d, J = 53,8 Hz, 6H).

ES 2 604 667 T3

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de Influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1110	A	A	458,5	2,02	
1111	A	A	472,51	1,72	
1112	A	A	472,45	1,73	
1113	A	A	472,45	1,73	
1114	A	A	487,48	1,64	
1115	A	A	521,5	1,5	RMN 1H (MeOH-d4): 8,5 (s, 1H), 8,3-8,35 (m, 3H), 6,37-6,7 (tt, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,5-3,75 (m, 5H), 2,18-2,4 (m, 2H), 2,0 (d, 2H), 1,3-1,7 (m, 4H).
1116	B	C	445,45	1,64	
1117	A	A	501,56	2,16	
1118	A	A	486,5	1,68	RMN 1H (MeOH-d4): 8,27-8,32 (m, 4H), 4,4 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,4-2,64 (m, 2H), 1,8-2,2 (m, 4H), 1,4-1,75 (m, 4H).
1119	A	A	474,24	1,89	
1120	A	A	490,23	2,01	
1121	A	A	490,23	2,01	
1122	A	A	456,26	1,93	
1123	A	A	456,26	1,93	
1124	A	A	472,25	2,06	
1125	A	A	472,19	2,06	
1126	A	A	474,24	1,89	
1127	A	A	492,08	2,82	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,25 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 9,8, 2,7 Hz, 1H), 8,30 - 8,05 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,23 (td, J = 6,1, 2,9 Hz, 5H), 6,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,11 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,50 (s, 1H), 2,21 - 1,66 (m, 4H), 1,28 (dd, J = 14,7, 9,7 Hz, 7H).
1128	A	A	458,41	2,87	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,9, 2,9 Hz, 1H), 8,23 (ddd, J = 29,2, 15,1, 2,7 Hz, 3H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 9,6, 6,3 Hz, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,05 (dd, J = 27,0, 11,4 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,55 - 1,06 (m, 7H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
1129	A	A	444,41	2,59	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,23 (ddd, J = 30,0, 15,0, 2,7 Hz, 3H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,35 - 3,94 (m, 1H), 3,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,22 - 3,02 (m, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,05 (dd, J = 26,7, 11,8 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 1,37 (ddd, J = 41,6, 24,7, 8,1 Hz, 6H), 0,79 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
1130	A	A	444,1	2,6	

ES 2 604 667 T3

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de Influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1131	A	A	430,07	2,47	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 8,23 (ddd, J = 29,8, 15,3, 2,7 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,25 - 3,06 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,05 (dd, J = 28,7, 11,2 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 10,5 Hz, 1 H), 1,55 - 1,09 (m, 4H), 0,96 (t, J = 7,0 Hz, 2H).
1132	A	A	486,1	2,46	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 32,6, 8,6 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,28 - 3,92 (m, 2H), 3,62 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,45 - 3,08 (m, 9H), 2,21 - 1,68 (m, 5H), 1,53 - 0,89 (m, 6H).
1133	A	A	488,19	1,88	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,36 (dd, J = 9,4, 2,6 Hz, 1H), 8,28 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 4H), 3,39 - 3,32 (m, 4H), 2,33 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,69 - 1,20 (m, 4H).
1134	A	A	442	2,3	RMN 1H (MeOH-d4): 8,5 (s, 1H), 8,3 (m, 3H), 4,4 (m, 1H), 3,6 (m, 4H), 2,6 (m, 1H), 1,5-2,3 (m, 12H).
1135	A	A	484,42	2,32	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,23 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,7 Hz, 1H), 8,33 - 8,06 (m, 3H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,55 (d, J = 12,5 Hz, 3H), 2,83 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,72 (ddd, J = 33,2, 19,4, 9,2 Hz, 5H), 1,46 - 1,02 (m, 4H).
1136	A	A	417,48	1,99	
1137	A	A	459,52	2	
1138	A	A	345,16	0,55	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,40 (s, 1H), 8,56 - 8,13 (m, 2H), 7,89 (s, 2H), 4,37 (s, 6H), 3,21 (d, J = 22,3 Hz, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,63 - 1,14 (m, 2H).
1139	A	A	472,32	2,06	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,55 (dd, J = 9,8, 2,7 Hz, 1H), 8,08 (m, 2H), 5,12 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,06 - 1,77 (m, 8H), 1,69 - 1,21 (m, 4H).
1140	A	A	443,53	2,29	RMN 1H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,91 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 9,4, 2,8 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,6, 1,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,10 - 4,92 (m, J = 7,8, 3,9 Hz, 1H), 4,48 - 4,30 (m, 1 H), 3,42 (c, J = 11,8, 6,1 Hz, 4H), 2,44 (dt, J = 12,9 Hz, 1H), 2,11 - 1,81 (m, 7H), 1,75 - 1,46 (m, 3H)
1141	A	A	467,52	1,78	

ES 2 604 667 T3

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de Influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1142	A	A	403,15	1,7	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 3,70 - 3,63 (m, 1H), 3,31 (quint., J = 1,6 Hz, H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,30 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,15 - 2,08 (m, 2H), 1,70 (c, J = 11,9 Hz, 2H), 1,50 - 1,14 (m, 2H) y -0,00 (TMS) ppm
1143	A	A	387,06	1,45	
1144	A	A	456,07	1,78	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,83 (s, 1H), 8,67 - 8,09 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,18 (dd, J = 101,0, 49,9 Hz, 5H), 1,34 (d, J = 29,6 Hz, 3H).
1145	A	A			RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,58 - 4,18 (m, 1H), 3,42 - 3,32 (m, 1H), 2,11 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,98 - 1,69 (m, 4H), 1,68 - 1,14 (m, 4H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
1146	A	A			RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,8, 1,5 Hz, 1H), 8,21 - 8,10 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,59 - 4,22 (m, 1H), 3,33 - 3,20 (m, 4H), 2,31 - 1,96 (m, 2H), 1,94 - 1,16 (m, 7H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
1147	A	A			RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,24 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,32 - 8,26 (m, 1H), 8,20 (dd, J = 9,7, 3,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,24 (t, J = 22,3 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,03 - 1,14 (m, 9H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
1148	A	A			RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,30 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 4,9, 3,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,97 - 1,17 (m, 9H), 1,10 - 0,80 (m, 3H).
1149	A	A	445,51	2,37	
1150	A	A	457,47	2,47	
1151	A	A	461,51	2,15	
1152	A	A	493,5	2,39	
1153	A	A	443,21	1,99	
1154	A	A			RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,63 - 8,40 (m, 1H), 8,31 - 8,03 (m, 2H), 7,99 (dd, J = 3,9, 1,1 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 3,44 - 3,25 (m, 3H), 3,22 - 3,08 (m, 1H), 2,29 (dd, J = 40,0, 12,5 Hz, 2H), 2,13 - 1,16 (m, 8H), 1,00 (c, J = 7,0 Hz, 3H).
1155	A	A	457,28	2,16	2,16
1156	A	A	457,28	2,13	
1157	A	A	443,21	2,11	

ES 2 604 667 T3

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de Influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1158	A	A	443,41	2,09	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,63 - 8,40 (m, 1H), 8,23 - 8,12 (m, 2H), 8,04 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 7,7, 3,8 Hz, 1H), 3,64 - 3,47 (m, 1H), 2,28 (dd, J = 13,6, 4,0 Hz, 1H), 2,19 - 1,46 (m, 9H), 1,01 - 0,73 (m, 3H).
1159	A	A	457,22	2,25	
1160	A	A	457,22	2,21	
1161	A	A	360,47	1,68	
1162	A	A	430,14	2,5	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 4,8, 3,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 17,5 Hz, 3H), 2,95 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,03 - 1,30 (m, 11H).
1163	C	C	470,46	1,58	
1164	A	A	470,46	1,65	
1165	A	A	441,64	2,75	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,27 (s, 1H), 8,70 - 8,02 (m, 3H), 7,63 (dd, J = 63,2, 7,4 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,23 - 0,92 (m, 18H).
1166	A	A	455,65	2,96	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,27 (s, 1H), 8,62 - 7,97 (m, 3H), 7,59 (dd, J = 41,7, 7,6 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 2,21 - 0,92 (m, 20H).
1167	C	C	543,6	2,55	
1168	A	C	444,49	1,78	
1169	A	A	486,52	1,74	
1170	A	A	531,57	2,02	
1171	C	A	577,51	2,57	
1172	A	A	501,5	2,16	
1173	A	A	442,29	2,94	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,78 (dd, J = 19,9, 2,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,47 - 4,21 (m, 2H), 2,12 (s, 2H), 1,76 - 1,33 (m, J = 25,6, 14,7 Hz, 11H), 1,19 (d, J = 9,9 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 7,0 Hz, 1H).
1174	C	C	583,52	1,77	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,49 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,6 Hz, 0H), 8,39 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 4,1 Hz, 0H), 4,74 - 4,58 (m, 1H), 4,38 (dt, J = 42,8, 21,3 Hz, 2H), 3,84 (dd, J = 16,3, 6,7 Hz, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,31 (dt, J = 3,2, 1,6 Hz, 6H), 3,02 (s, 1H), 2,61 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,11 - 1,86 (m, 5H), 1,86 - 1,27 (m, 7H), 0,92 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

ES 2 604 667 T3

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de Influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1175	A	A	456,35	2,98	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,33 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,23 - 3,97 (m, J = 25,1, 15,2 Hz, 1H), 2,05 (s a, J = 34,2 Hz, 2H), 1,91 - 1,31 (m, 14H), 0,83 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
1176	A	A	401,17	1,72	
1177	A	A	417,16	1,95	RMN 1H (300 MHz, d6-DMSO) δ 12,39 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,6 Hz, H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, = 4,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,51 - 4,31 (m, 1H), 4,13 - 3,93 (m, 3H), 3,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,11 - 1,89 (m, 1H), 1,88 - 1,49 (m, 2H), 1,48 - 1,13 (m, 2H)
1178	A	A	430,22	2,5	RMN H (300 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 4,9, 3,2 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,73 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,07 (c, J = 5,3 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,17 (d, J = 5,3 Hz, 4H), 2,95 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,02 - 1,35 (m, 10H).
1179	A	A			RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,24 - 8,11 (m, 2H), 7,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,07 (c, J = 5,3 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,95 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 2,06 - 1,33 (m, 10H).
1180	A	A	467,46	1,8	
1181	A	A	459,09	2,26	RMN 1H (300 MHz, CDCI3) d 8,24 (s, 1H), 8,02 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,74 - 3,64 (m, 3H), 3,49 - 3,30 (m, 3H), 2,68 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,58 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,22 (dd, J = 21,2, 9,9 Hz, 3H).
1182	A	A	486,65	2,05	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 8,30 - 8,05 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 7,3, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 5,0, 2,1 Hz, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,57 (m, 1 H), 3,17 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 1,77 (m, Hz, 4H), 1,56 - 1,10 (m, 3H).
1183	A	A	416,31	3,04	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,07 (d, J = 23,8 Hz, 2H), 1,89 - 1,46 (m, 7H).
1184	A	A	416,13	2,26	1 RMN H (300 MHz, MeOD) d 8,92 (d, 1H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 3H), 1,93 - 1,45 (m, 7H).
1185	A	A	360,15	1,71	

ES 2 604 667 T3

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de Influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1186	A	A	570,68	1,56	
1187	A	A	444,01	2,61	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,74 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,43 - 8,34 (m, 2H), 4,94 - 4,84 (m, 1H), 4,08 (ddd, J = 7,1, 2,3 Hz, 2H), 3,01 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,65 (complejo m, J = 79,2 Hz, 8H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
1188	A	A	396,24	1,97	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,49 (ddd, J = 27,3, 9,7, 2,9 Hz, 1H), 8,25 - 8,08 (m, 2H), 8,01 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 23,6, 2,3 Hz, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 1H), 6,28 (dt, J = 7,3, 2,4 Hz, 1H), 4,73 - 4,27 (m, 2H), 2,60 - 1,58 (m, 9H).
1189	C	A	461	4,64	(400 MHz, DMSO-d6): 12,01 (b s, intercambiado con D2O; 1H), 8,73 (d, J = 2 Hz; 1H), 8,23 (d, J = 2 Hz; 1H), 8,10 (dd, J = 13,6, 4,4 Hz; 2H), 7,29 (s a, intercambiado con D2O; 1 H), 3,87-3,86 (m, 1H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,35-3,19 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,88-1,70
1190			474,2	2,03	
1191			476,15	2,34	
1192			432,11	2,27	
1193	A	A	500,22	2,04	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,45 (dd, J = 9,6, 2,7 Hz, 1H), 8,36 - 8,18 (m, 2H), 5,17 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,29 (m,4H), 2,34 - 2,19 (m, 2H), 2,08 - 1,84 (m, 4H), 1,74 - 1,28 (m, 4H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
1194	B	A	500,28	2,23	
1195			563,24	2,47	in DMSO-d6 y D20 intercambio
1196	A	A	388,43	1,84	
1197	A	A	415,18	1,96	RMN 1H (300 MHz, MeOD) d 8,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 2H), 1,98 - 1,64 (m, 6H), 1,63 - 1,52 (m, 2H).
1198			486,27	1,99	
1199			486,43	2,14	
1200			485,1	2,34	
1201			458,98	2,18	
1202			406,43	1,79	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,08 (s, 1H), 8,73 (ddd, J = 7,9, 4,4, 1,5 Hz, 1H), 8,41 - 7,98 (m, 3H), 7,47 (dd, J = 41,7, 7,0 Hz, 1H), 7,19 (ddd, J = 14,2, 7,9, 4,7 Hz, 1H), 5,82 - 5,63 (m, 2H), 4,71 (d, J = 73,1 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,36- 1,55 (m, 13H).

ES 2 604 667 T3

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de Influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1203			490,23	1,99	RMN 1H (300 MHz, CDCl3) d 11,09 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,86 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,32 - 4,78 (m, 4H), 4,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,74 - 3,18 (m, 6H), 2,67 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,33 - 1,75 (m, 7H), 1,48 - 1,27 (m, 2H), 1,26 - 0,95 (m, 4H).
1204			457,06	2,04	
1205			417,16	1,77	
1206			429,58	1,94	
1207			431,5	1,94	
1208			429,5	1,85	
1209			456,42	1,88	
1210			472,47	1,75	
1211			486,42	1,88	
1212			396,44	1,94	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,28 (s, 1H), 8,59 - 8,07 (m, 4H), 7,90 - 7,36 (m, 3H), 6,25 (dt, J = 16,0, 2,0 Hz, 1H), 4,79 - 4,15 (m, 2H), 2,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,19 - 1,55 (m, 6H), 1,50 - 1,10 (m, 1H).
1213			480,65	2,16	
1214			411,49	1,74	
1215			460,23	1,91	
1216			444,23	2,15	
1217			430,39	2,26	1 RMN H (300 MHz, DMSO) d 12,38 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,22 - 8,16 (m, J = 4,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 31,1 Hz, 2H), 5,23 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,11 (c, J = 5,1 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
1218			406,18	1,8	
1219			406,44	1,79	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,08 (s, 1H), 8,86 - 8,63 (m, 1H), 8,39 - 7,90 (m, 3H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,27 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,79 - 2,66 (m, 1H), 2,15 (d, J = 48,2 Hz, 6H), 1,93 - 1,17 (m, 4H)
1220			424,44	2,1	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,27 (s, 1H), 8,45 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,30 - 8,08 (m, 3H), 7,45 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 2,35 - 1,94 (m, 7H), 1,81 (d, J = 5,5 Hz, 5H).
1221			424,45	2,02	
1222			440,46	2,22	
1223			440,5	2,34	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,35 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 - 8,01 (m, 3H), 7,48 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 2,35 - 1,56 (m, 13H).

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de Influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1224			461,19	2,46	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,56 (s, 1H), 8,72 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,54 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,40 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,33 (t, J = 3,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,81 (cd, J = 17,5, 5,8 Hz, 2H), 1,78 (td, J = 28,9, 16,0 Hz, 6H), 1,18 (s, 5H).
1225			517,24	2,99	RMN 1H (300 MHz, DMSO) d 12,44 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,72 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,90 (s, 2H), 1,68 (d, J = 21,4 Hz, 4H), 1,32 - 0,95 (m, 5H), 0,84 (s, 9H).
1226			388,5	1,8	
1227			510,23	2,12	
1228			411,67	1,79	MeOD4; 8,5 (dd, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,25 (dd, 1H); 7,95 (d, 1H); 4,6 (app d, 1H), 4,25 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 3,3 (m, 4H); 2,75 (m, 2H); 2,5 (app d, 1H); 2,2 (m, 4H); 1,7 (m, 2H).
1229			416,42	2,29	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,72 - 8,64 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 2,33 - 2,26 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,28 - 1,25 (m, 7H) y 1,19 (s, 3H) ppm
1230	A	A	443,04	2,48	RMN 1H (300 MHz, CDCl3) d 8,15 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,26 (d, J = 6,4 Hz, 4H), 2,56 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,9
1231	A	A	422,5	1,68	RMN 1H (MeOH-d4):8,5 (dd, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,3 (d, 1H), 2,2 (d, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,2-1,6 (m, 4H).
1232	A	A	450,5	1,8	RMN 1H (MeOH-d4): 8,2 (m, 4H), 4,5 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 2,2 (m, 4H), 1,3-1,6 (m, 4H).

Tabla 4: Datos de CI₅₀, CE₅₀, RMN y LCMS de compuestos de la figura 7

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (todos))	HA(-) de influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA (Todos: CE50: uM)(Media (todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1300	D		334	1,8	

ES 2 604 667 T3

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: C150: uM)(Media (todos))	HA(-) de influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA (Todos: CE50: uM)(Media (todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1301					(400 MHz, CDCl ₃): 9,97 (s a, intercambiado con D ₂ O, 1H), 8,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,16 (s a, intercambiado con D ₂ O, 1H), 3,45-3,35 (sobresalto a, 1H), 2,95-2,85 (sobresalto a, 1H), 2,6-2,4 (sobresalto a, 3H), 1,98-1,7 (m, 4H), 1,59 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,16 (d, J = 5,6 Hz, 3H)
1302	B				(400 MHz, CDCl ₃) : 9,95 (sobresalto a, intercambiado con D ₂ O, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,14 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,72 (s, intercambiado con D ₂ O, 1H), 3,6-3,4 (m, 4H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,1-2,05 (m, 2H), 1,52 (s, 6H)
1303	D		360	2,6	500 MHz, CDCl ₃ : 10,8(brex,1H), 9,12(d,1H), 8,75(s,1H), 8,45(d,1H), 8,35(d,1H), 7,5(dd,1H), 7,31(d,1H), 7,29(d,1H), 7,24(m,2H), 6,3(d,1H) 5,62(dt,1H), 2,9(m,2H), 2,23(dm,2H), 2,0(m,2H)
1304			360	2,6	500 MHz, CDCl ₃ : 10,8 (ej a,1H), 9,12(d,1H), 8,75(s,1H), 8,45(d,1H), 8,35(d,1H), 7,5(dd,1H), 7,31(d,1H), 7,29(d,1H), 7,24(m,2H), 6,3(d,1H) 5,62(dt,1H), 2,9(m,2H), 2,23(dm,2H), 2,0(m,2H)
1305			342	2,3	
1306			342	2,3	500 MHz MeOD-d ₄ :8,65(d,1H), 8,42(s,1H), 7,9(d,1H), 7,24(dd,2H), 7,13(m,4H), 6,5(d,1H), 5,65(m,1H), 2,8(m,3H), 2,2(m,1H), 2,08(m,1H)1,9(m,3H)
1307	A	A	380,2	3,52	DMSO d ₆ 12,2 (s, 1H); 8,7 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 8,15 (m, 2H); 7,0 (d, 1H); 5,4 (d, 1H); 4,8 (d, 1H); 4,4 (s a, 1H); 4,1 (s a, 1H); 1,9-1,6 (m, 6H)
1308			370	2,1	500 MHz : MeOD-d ₄ : 8,9(d,1H), 8,4(s,2H), 8,3(d,1H), 7,4(m,1H), 2,1 (m,1H), 1,9(m,2H), 1,8(m,2H), 1,75(m,2H), 1,3(m,6H)
1309			326	2,1	
1310			327	0,4	500 MHz, MeOD-d ₄ : 8,75(dd,1H), 8,42(s,1H), 8,39(dd,1H), 8,25(d,1H),7,69(d,2H), 7,35(dd,1H), 7,2(d,2H), 4,36(m, 1H), 3,40(t,1H), 3,2(m, 1H),2,3(m,5H), 2,00(quint., 1H), 1,7(m,4H)
1311			328,3	2	
1312	A	A	328,3	2	
1313	D		330,1	2,25	(300 MHz, CDCl ₃) 10,68 (s a, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,89-1,31 (m, 7H)
1314	D		362	2,3	
1315	B		360,2	3,05	(CDCl ₃ , 300 MHz) 8,76 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,89-1,23 (m, 8H)

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (todos))	HA(-) de influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA (Todos: CE50: uM)(Media (todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1316	D				(400 M Hz, CDCl ₃) : 9,16 (s, intercambiado con D ₂ O, 1H), 9,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,4 Hz, adición de D ₂ O cambiado a s, 1H), 8,07 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,28 (s, intercambiado con D ₂ O, 1H), 2,98-2,95 (m, 1H), 1,05-1,00 (c, 2H), 0,75-0,71 (m, 2H).
1317	B				(400 MHz, CDCl ₃) : 8,98 (s, intercambiado con D ₂ O, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,42 (d, J = 6,4 Hz, adición de D ₂ O cambiado a s, 1H), 4,20 -4,15 (m, 1H), 2,25 (b r. d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,88 (d a, J = 12,4 Hz, 2H), 1,78-1,75 (m, J = 13,2 Hz, 1H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,33-1,27 (m, 3H).
1318	A	A	312,1	1,96	RMN H (300 MHz, CDCl ₃) 10,72 (s, 1 H), 8,85 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1 H), 4,97 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 4,23 - 4,13 (m, 1 H),, 2,22 - 2,18 (m, 2 H), 1,91-1,26 (m, 8 H)
1319	B		327,1	1,5	RMN H (300 MHz, d4 metanol) 8,24 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 4,15 (m, 1H), 2,15 (m, 2 H), 1,91-1,26 (m, 8 H)
1320	D		360,2	2,3	
1321	D		360,2	2,3	
1322	D		374,2	2,4	
1323	D		362,2	1,5	
1324	D		328,2	2,07	RMN H (300 MHz, CDCl ₃) 10,84 (s, 1 H), 8,91 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,29 - 8,14 (m, 3 H), 6,13 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 4,96 (s, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 2,15 -1,48 (m, 10 H)
1325	D				(400 MHz, DMSO-d ₆) : 12,35 (s a, intercambiado con D ₂ O, 1H), 8,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, adición de D ₂ O cambiado a s, 1 H), 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,84 (d a, J = 6,4 Hz, intercambiado con D ₂ O, 1 H), 4,64 (sexteto, J = 8,0 Hz, adición de D ₂ O cambiado a quintuplete, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,49-2,19 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H).
1326	B				(400 MHz, DMSO - d ₆) : 12,31 (s a, intercambiado con D ₂ O, 1H), 8,75 (d a, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, intercambiado con D ₂ O, 1H), 4,47-4,40 (m, 1H), 2,06-2,0 (m, 2H), 1,80-1,50 (m, 6H).
1327	D				(400 MHz, DMSO-d ₆) : 12,87 (d, J = 2,4 Hz, intercambiado con D ₂ O, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,11(d, J = 2,4 Hz, adición de D ₂ O cambiado a s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,90 (s a, intercambiado con d ₂ O, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,25-2,20 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 4H).

ES 2 604 667 T3

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: C150: uM)(Media (todos))	HA(-) de influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA (Todos: CE50: uM)(Media (todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1328	A	A			(400 MHz, DMSO-d6) : 12,49 (s, intercambiado con D2O, 1H), 10,1 (s, intercambiado con D2O, 1H), 8,72 (s a, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,23-8,20 (m, 2H), 4,70-4,50 (m, 1H), 3,94 (s a, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,32 (s, 2H), 2,19-2,00 (m, 6H).
1329	D		361,2	1,4	
1330	D		361,2	1,4	
1331	D				(400 MHz, DMSO-d6) : 12,30 (s, intercambiado con D2O, 1H), 8,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (s, intercambiado con D2O, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,79-2,73 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H).
1332	D				(400 MHz, DMSO-d6) : 13,11 (s, intercambiado con D2O, 1H), 9,22 (s, intercambiado con D2O, 1H), 8,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (s, intercambiado con D2O, 2H), 8,07 (s, 1H), 4,20-4,17 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 7H), 1,70-1,59 (m, 4H).
1333	D		342	0,25	(d4-metanol, 300 MHz) 8,88 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 3,89 (dd, 2H), 3,73-3,59 (m, 2H), 3,02 (dd, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,02 (dd a, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,59 (m, 1H)
1334	D		377,1	3,863	(400 MHz, DMSO-d6 + D2O) : 8,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 4,13-4,10 (m, 1H), 3,10-3,0 (m, 1H), 2,10 (d a, J = 10 Hz, 4H), 1,66-1,42 (m, 4H).
1335	D		406,1	3,217	(400 MHz, DMSO-d6) : 12,39 (s, intercambiado con D2O, 1H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,60 (s, intercambiado con D2O, 1H), 2,25 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,95 (t a, J = 11,6 Hz, 2H), 1,59-1,40 (m, 6H).
1336	D		396,1	5,16	(400 MHz, DMSO-d6) : 8,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 6,8 Hz, intercambiado con D2O, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 1,95 (s a, 2H), 1,81 (s a, 2H), 1,68 (d a, J = 11,2 Hz, 2H), 1,54-1,42 (m, 4H).
1337	A	A	411,2	1,166	(400 MHz, DMSO-d6 + D2O) : 8,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 4,27-4,20 (s a, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 8H).
1338	D		376,2	2,13	RMN 1H DMSO-d6: 12,6 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,4 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 4,8 (s a, 1H), 3,7 (s, 2H), 1,1-1,6 (m, 10H).
1339	D		386,25	2,85	RMN 1H DMSO-d6: 12,7 (s, 1H), 8,7 (m, 1H), 8,4 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 5,5 (s a, 1H), 4,1 (m, 1H), 1,0-2,3 (m, 14H).
1340	A	A	400,3	3,22	
1341	B		355,4	3,1	
1342	A	A	428,2	2,84	

ES 2 604 667 T3

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (todos))	HA(-) de influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA (Todos: CE50: uM)(Media (todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1343	D		375,3	1,39	(d4-metanol, 300 MHz) 8,83 (d, 1H), 8,44 y 8,29 (2s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,84-2,64 (m, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 2,44 (m, 1H), 2,15-1,99 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,36 (m, 1H)
1344	A	A	413,3	2,9	
1345	A	A	361,2	1,5	
1346	D		361,2	0,7	
1347	B		358,1	2,1	
1348	D		313,2	2,15	
1349	D		313,2	2	
1350	D		313,2	2,08	
1351	B		327,2	2,15	
1352	D		327,2	2,15	
1353	A	A	327,2	2,19	
1354	B	B	342,2	1,6	
1355	D		313,6	1,04	
1356	B		375,15	1,61	
1357	A		347	1,3	
1358	A	A	363,3	1,3	
1359	B		347,3	1,3	
1360	D		367,3	1,4	
1361	A		369,5	1,53	
1362	C	C	361,3	2,1	
1363	A	A	481,37	3,56	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,77 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 5H), 4,94 - 4,87 (m, 1H), 4,45 (dd, J = 13,1, 30,3 Hz, 2H), 3,78 - 3,54 (m, 2H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 1H) y 2,09 (m, 1H) ppm
1364	A	C	348,11	3,46	
1365	A	A	362,33	3,29	RMN H (300,0 MHz, MeOD) d 8,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,13 (quint., J = 1,5 Hz, H), 1,37 - 1,33 (m, 2H) y 1,17 - 1,11 (m, 2H) ppm
1366	A	A	362,15	3,6	Metanol d4 8,7 (d, 1H); 8,2 (d, 1H); 8,1 (s, 1H); 8,0 (d, 1H); 7,65 (m, 1H); 4,2 (m, 2H); 2,0-1,6 (m, 6H)
1367	A	A			RMN 1H(400 MHz, DMSO-d6): 12,30 (s, intercambiado con D2O, 1H), 9,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,26(d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,22(d, J = 4 Hz, 1H), 8,17 (s,1H), 7,32(s, intercambiado con D2O, 1H), 3,32 (s,1H), 1,77-1,61(m,8H), 1,30-1,28 (m,2H)
1368	A	A			RMN 1H(400 MHz, DMSO-d6): 12,33(s, intercambiado con D2O, 1H), 8,74 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,29(d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,17(d, J = 4 Hz, 1H), 8,10(d, J = 2 Hz, 1H), 6,74(s,1H, parcialmente intercambiado con D2O), 4,60 (s, intercambiado con D2O, 1H), 2,25(s a,2H), 2,12(s a, 5H), 1,

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (todos))	HA(-) de influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA (Todos: CE50: uM)(Media (todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1369	A	A			RMN 1H(400 MHz, DMSO-d6): 12,33(s, intercambiado con D2O, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17(d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,99(s, 1H), 4,3(s,1 H), 2,20-1,75(m,13H), 1,55(d, J = 12,8 Hz,2H)
1370	A	A	360,42	3,78	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,35 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,23 - 8,20 (m, 2H), 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,62 (m, 2H), 2,50 (t, J = 1,8 Hz, H), 2,36 (dd, J = 12,2, 17,4 Hz, 1H), 2,26 - 2,20 (m, 3H), 2,07 - 2,04 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 2H) y -0,00 (s, H) ppm
1371	A	A			(400 MHz, DMSO-d6): 12,32(s, 1H), 8,78(s a, 1H), 8,28(s a, 1H), 8,17 (s a,1H), 8,13(d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,40(d, J = 8 Hz, intercambiado con D2O,1H), 4,85(s a, 1H), 2,31-2,25(m,1H), 1,87-1,82(m,1H), 1,68(s a,2H),1,47(s a,1H), 1,29-1,16(m,5H) , 0,89-0,81(m,1H).
1372	A	A			(400 MHz, DMSO-d6): 12,33(s, 1H), 8,77(d, J = 2 Hz, 1 H), 8,27(d, J= 2,4 Hz,1H),8, 18(d, J = 2 Hz,1H), 8,13(d, J = 4 Hz,1H),7,65(d, J = 8,4 Hz, 1H),4,85-4,77(m,1H), 2,64-2, 60(m, 1H),2,36-2,34(m,1H), 2,22-2,19(m,1H),1,97(s a, 1H),1,85-1,84(m,1H),1,72-0, 83 (m, 13H)
1373	A	A			(400 MHz, DMSO-d6): 12,51 (s, intercambiado con D2O, 1H), 8,69 (s,1H), 8,32(d , J = 2 Hz, 1 H), 8,29(d, J = 3,6 Hz, 1 H), 8,23(s, 1H), 6,96(s, intercambiado con D2O, 1H), 3,03 (s, 2H), 2,47 (d, J = 12,8 Hz,2H), 1,75-1,74(m,2H), 1,51(s a,5H), 1,35-1,33(m, 1H).
1374	A	A			(400 MHz, DMSO-d6): 12,33(s, 1H), 8,77(d, J = 2 Hz, 1H), 8,27(d, J = 2,4 Hz, 1H) , 8,18(d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,13(d, J = 4 Hz, 1H), 7,65(d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,83-4,79(m,1H), 2,64-2,19(m,3H), 1,97(s a, 1H), 1,85-1,83(m,1H), 1,72(dd,J1= 11,6,6,4 Hz,1H),1,28 (s,9H),1,1(d, J = 7,3H)
1375	B	C	360,4	3,82	RMN H (300,0 MHz, DMSO) d 12,53 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 2,7, 9,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,43 - 2,37 (m, 4H), 2,24 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 1,82 (t, J = 11,6 Hz, 2H) y -0,00 (s, H) ppm
1376	C	C			(400 MHz, DMSO-d6): 12,32 (s, intercambiado con D2O, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,29- 8,11 (m, 3H), 6,64 (s, intercambiado con D2O, 1H), 2,25 -2,14 (m, 9H), 1,80-1,70 (m , 6H).
1377	C	C			(400 MHz, DMSO-d6):12,35 (s a, 1 H), 8,71(d, J= 2,4 Hz,1H),8,29(d, J= 2,4 Hz.1H), 8,19-8,17(m,2H), 6,79(d, J= 9,6 Hz, parcialmente intercambiado con D2O, 1H),5,01-4,99(m, 1H),1,82-1,79(m,3H), 1,66-1,27(m,6H), 0,88(s,9H).

Comp. N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (Todos: CI50: uM)(Media (todos))	HA(-) de influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA (Todos: CE50: uM)(Media (todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1378	A	A			400 MHz, DMSO-d6): 12,32(s, 1H), 8,74(d, J= 2 Hz, 1H), 8,28(d, J= 2 Hz, 1H), 8,18(d, J= 2,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,46(d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,19-4,16(m, 1H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,78-1,48(m, 5H), 1,15-1,07(m, 2H), 0,91(d, J=6,8 Hz, 3H), 0,88(d, J=7,2 Hz, 3H), 0,71(d, J=6,8 Hz, 3H).
1379	A	A	358,3	2,91	(400 MHz, DMSO-d6): 12,33 (s a, 1H), 8,76 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,6 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 4,37-4,36 (m a, 1H), 3,16 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,69 (s a, 1H), 2,24 (s a, 1H), 1,99 (t, J = 12, 1H), 1,6-1,2(m, 8H)
1380	A	C	403,34	3,1	
1381	A	C	388,37	4,04	
1382	A	A	388,37	4,02	
1383		A	371,34	3,99	
1384		C	388,37	4,26	
1385	A	A	388,37	4,26	
1386	C	C	401,23	3,89	
1387			424,54	3,53	RMN 1H(300 MHz, DMSO) d 12,30 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,32 - 8,09 (m, J = 19,6, 9,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 - 6,59 (m, 2H), 4,57 - 4,33 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,21 - 2,77 (m, 4H), 2,29 - 2,11 (m, J = 14,7 Hz, 1H), 1,87 - 1,66 (m, J = 23,9, 12,0, 5,7 Hz, 1H).

Tabla 5: Datos de CI₅₀, CE₅₀, RMN y LCMS de compuestos de la figura 8

N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (CI50: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1400	B		361,44	3,7	RMN 1H(DMSO-d6): 1,53 (3H, m), 1,81 (2H, m), 1,98 (1H, m), 2,90 (1H, m), 3,31 (1H, m), 3,43 (1H, m), 3,58 (2H, m), 7,85 (1H, s), 8,30 (2H, d), 8,36 (1H, s), 8,68 (1H, d), 8,84 (1H, s), 12,52 (1H, s)
1401	B		361,44	3,59	RMN 1H(DMSO-d6): 1,34 (1H, m), 1,60 (1H, m), 1,92 (2H, m), 2,20 (1H, m), 2,78 (2H, m), 3,24 (3H, m), 3,54 (1H, m), 7,99 (1H, s), 8,23 (1H, m), 8,30 (2H, d), 8,60 (1H, d), 8,70 (1H, s), 12,45 (1H, s)
1402	D		361,44	3,57	RMN 1H(DMSO-d6): 1,41 (2H, m), 1,92 (2H, m), 2,08 (1H, m), 2,83 (2H, m), 3,29 (2H, m), 3,44 (2H, m), 7,97 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,48 (1H, d), 8,71 (1H, s), 12,43 (1H, s)

ES 2 604 667 T3

N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (CI50: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1403	B		347,4	3,67	RMN 1H(DMSO-d6): 1,94 (1H, m), 1,96 (2H, m), 2,14 (1H, m), 3,20 (2H, m), 3,71 (2H, m), 3,83 (1H, m), 7,89 (1H, s), 8,30 (4H, m), 8,69 (1H, s), 8,91 (1H, s), 12,58 (1H, s)
1404			347,4	3,54	RMN 1H(DMSO-d6): 1,77 (1H, m), 2,12 (1H, m), 2,77 (1H, m), 3,00 (1H, m), 3,17 (1H, m), 3,34 (2H, m), 3,60 (2H, m), 7,98 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,31 (2H, m), 8,71 (3H, m), 12,53 (1H, s)
1405	D		394,45	5,28	RMN 1H(DMSO-d6): 2,04 (4H, m), 2,84 (2H, m), 3,33 (1H, s), 5,61 (1H, m), 7,18 (3H, m), 7,27 (1H, d), 8,00 (1H, d), 8,21 (1H, t), 8,23 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,68 (1H, s), 12,34 (1H, s)
1406			333	3,54	RMN 1H(CD3OD): 2,40-2,50 (2H, m), 2,6-2,7 (2H, m), 3,50-3,60 (3H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 5,2-5,3 (1H, m), 8,40 (1H, s), 8,50 (1H, m), 8,55 (1H, s), 8,75 (1H, s)
1407			347	3,5	RMN 1H(DMSO-d6): 1,80-1,90 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 3,4-3,5 (2H, m), 4,30-4,40 (1H, m), 7,65-7,70 (1H, m), 8,30-8,35 (2H, m), 8,40-8,50 (1H, s), 8,60-8,70 (1H, s), 8,75-8,80 (1H, m), 12,0 (1H, s)
1408	A		347,47	3,68	RMN 1H(DMSO-d6): 1,66 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,98 (1H, m), 2,11 (1H, m), 2,90 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,47 (1H, m), 4,46 (1H, m), 7,57 (1H, d), 8,31 (3H, m), 8,66 (3H, m), 12,47 (1H, s)
1409	D		348,44	4,42	RMN 1H(DMSO-d6): 1,67 (2H, m), 1,96 (2H, d), 3,49 (2H, t), 3,96 (2H, d), 4,30 (1H, m), 7,62 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,72 (1H, s), 12,36 (1H, s)
1410	A		360,46	5,39	RMN 1H(DMSO-d6): 1,17 (5H, m), 1,70 (6H, m), 2,67 (2H, d), 8,27 (1H, s), 8,42 (2H, s), 8,72 (1H, s), 12,57 (1H, s)
1411			374,5	5,47	RMN 1H(DMSO-d6): 1,15 (8H, m), 1,28 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,84 (2H, m), 4,23 (1H, m), 7,43 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,73 (1H, s), 12,32 (1H, s)
1412	A		346,43	5,25	RMN 1H(DMSO-d6): 0,85 (1H, m), 1,48 (4H, m), 1,68 (1H, d), 1,81 (2H, m), 2,04 (2H, m), 4,03 (1H, m), 7,49 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,73 (1H, s), 12,21 (1H, s)

N.º	Gripe en células, protección de MDCK, ATP (CI50: CI50: uM)(Media (Todos))	HA(-) de influenza en células 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA CE50 uM(Media (todos))	LCMS_Plus	LCMS_TR	RMN
1413			362	4,5	(d6-DMSO, 400 MHz) 1,23 - 1,33 (2H, m), 1,72 (2H, d), 1,99 - 2,04 (1H, m), 3,27 (2H, t), 3,41 (2H, t), 3,85 - 3,89 (2H, m), 7,80 (1H, t), 8,14 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,74 (1H, d), 12,35 (1H, s a)
1414			375	3,95	(d6-DMSO, 400 MHz) 1,14 - 1,24 (2H, m), 1,75 - 1,80 (5H, m), 2,11 (3H, s), 2,75 (2H, d), 3,40 (2H, t), 7,80 (1H, t), 8,13 (1H, d), 8,20 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,73 (1H, d), 12,35 (1H, s)
1415	D		348	3,27	(d6-DMSO, 400 MHz) 1,66 - 1,74 (1H, m), 1,99 - 2,08 (1 H, m), 2,67 - 2,74 (1H, m), 3,49 - 3,51 (2H, m), 3,58 - 3,67 (2H, m), 3,73 (1H, t), 3,79 - 3,84 (1H, m), 7,88 (1H, t), 8,16 (1H, d), 8,22 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,74 (1H, d), 12,36 (1H, s a)
1416	B		347,47	3,54	RMN 1H(CDCI3/MeOD): 0,83 (2H, m), 1,94 (1H, m), 2,32 (1H, m), 3,00 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,36 (2H, m), 3,46 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,87 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,68 (1H, s)
1417	D		333,51	5	RMN 1H(DMSO-d6): 2,15 (1H, m), 2,30 (2H, m), 3,35 (2H, m), 3,58 (1H, m), 4,77 (1H, m), 7,87 (1H, s), 8,29 (3H, m), 8,81 (1H, s), 8,94 (2H, s a), 12,45 (1H, s)
1418	D		333,4	5	RMN 1H(DMSO-d6): 2,17 (1H, m), 2,34 (1H, m), 3,34 (3H, m), 3,58 (1H, m), 4,79 (1H, m), 7,87 (1H, d), 8,27 (3H, m), 8,68 (1H, s), 8,81 (2H, s a), 12,45 (1H, s)
1419	B		403,48	3,18	RMN 1H(DMSO-d6): 0,82 (2H, m), 1,11 (1H, m), 1,22 (1H, m), 1,85 (2H, t), 1,98 (3H, s), 2,07 (1H, s a), 3,00 (1H, t), 3,51 (1H, s), 3,83 (1H, m), 4,40 (1H, d), 8,40 (1H, s), 8,44 (1H, d), 8,65 (1H, s), 8,88 (1H, s), 9,20 (1H, s a), 12,91 (1H, s)

Ensayo in vivo

5 Para los estudios de eficacia, se expusieron ratones Balb/c (4-5 semanas de edad) a 5×10^3 TCID₅₀ en un volumen total de 50 µl por instilación intranasal (25 µl/fosa nasal) bajo anestesia general (Ketamina/Xilazina). Los controles no infectados se expusieron al medio de cultivo tisular (DMEM, 50 µl de volumen total). Para el estudio de profilaxis (figura 1), la dosis inicial del Compuesto 514 (100 mg/kg) o el vehículo únicamente (Metilcelulosa al 0,5 %/Tween 80 al 0,5 %) se administraron 2 horas antes de la infección por sonda nasogástrica (10 ml/kg) y se continuó dos veces al día durante 5 días. Para el estudio del tratamiento (figura 2), el Compuesto 588 (200 mg/kg) o vehículo únicamente (Metilcelulosa al 0,5 %/Tween 80 al 0,5 %) se administraron por sonda nasogástrica 24 horas posteriores a la infección y se continuó dos veces al día durante 10 días. Los animales se controlaron para determinar la supervivencia durante 21 días y se representaron por gráficas de Kaplan Meier. Como se muestra en las figuras 1 y 2, el Compuesto 514 y el Compuesto 588 proporcionaron una supervivencia completa que fue significativamente estadística de los controles tratados con vehículo (P<0,0001).

15

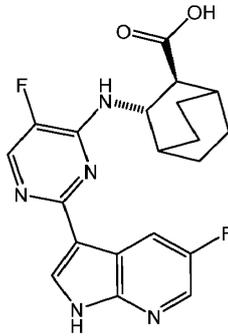
Tabla 6. Modelo de Ratón Terapéutico de Influenza (Dosificación 48 horas posteriores a la infección con 30 mg/kg dos veces al día x 10 días)

Compuestos	Porcentaje de Supervivencia	Porcentaje de pérdida de peso (Día 8)
895	100	12,8
936	100	20,9
933	100	28,0
706	75	27,0
967	75	30,9
866	62,5	29,5
968	37,5	32,7

5 Como se usa en el presente documento, todas las abreviaturas, símbolos y convenciones son coherentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea. Véase, por ejemplo, Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2ª Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997.

REIVINDICACIONES

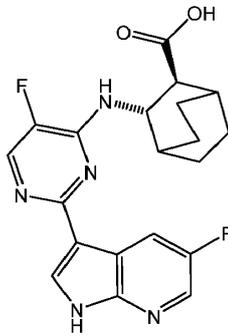
1. Un compuesto de la fórmula:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

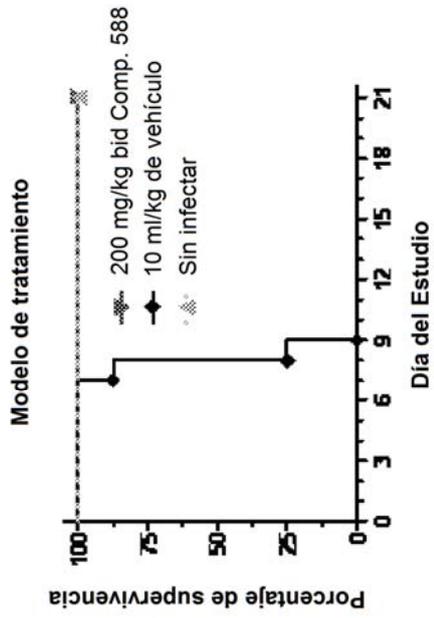


FIG.2

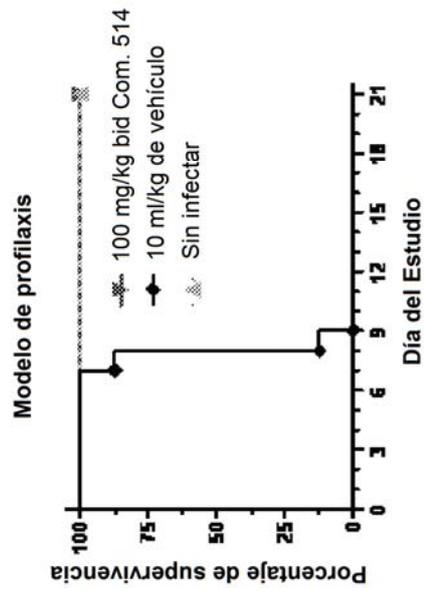


FIG.1

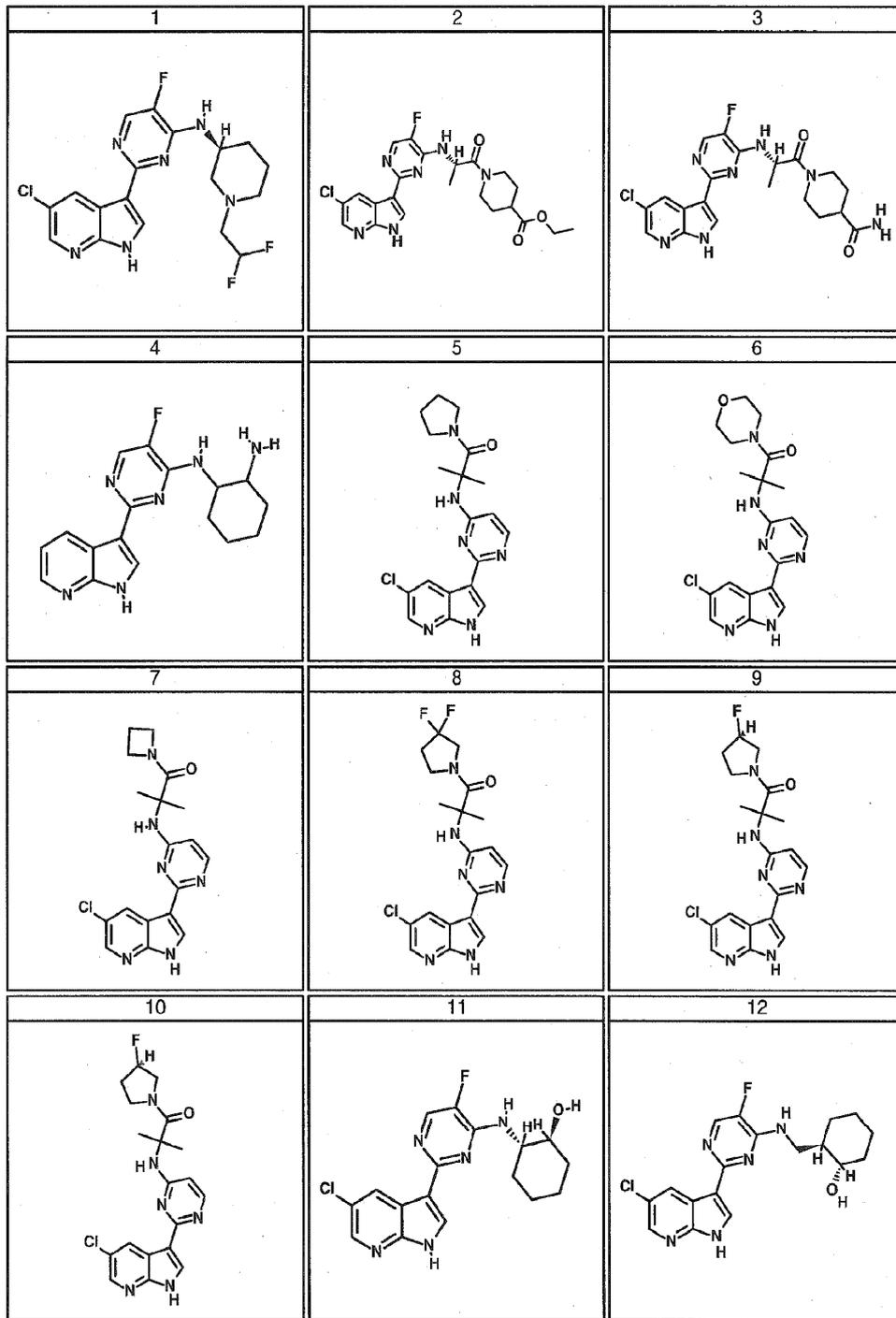


FIG. 3

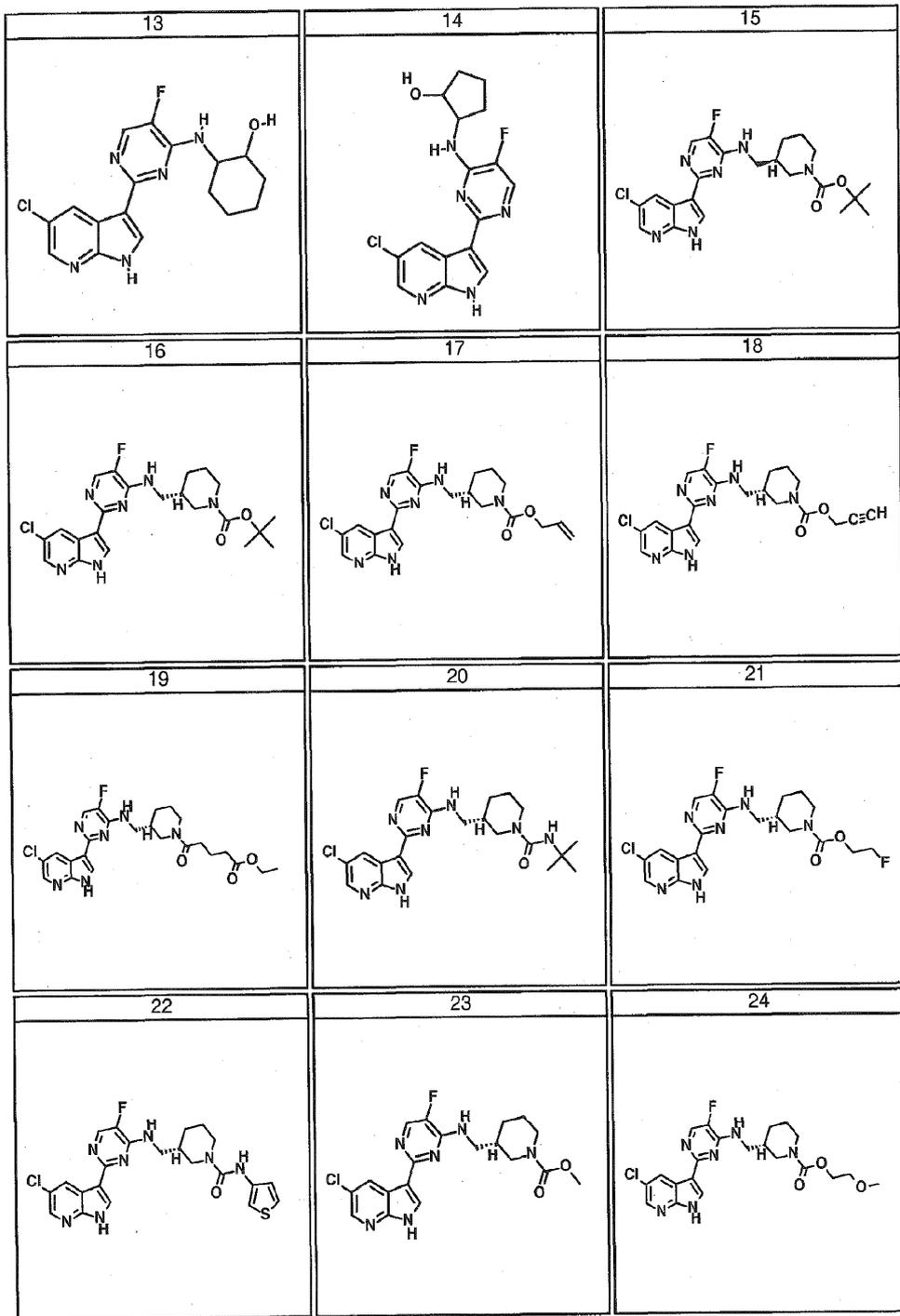


FIG. 3

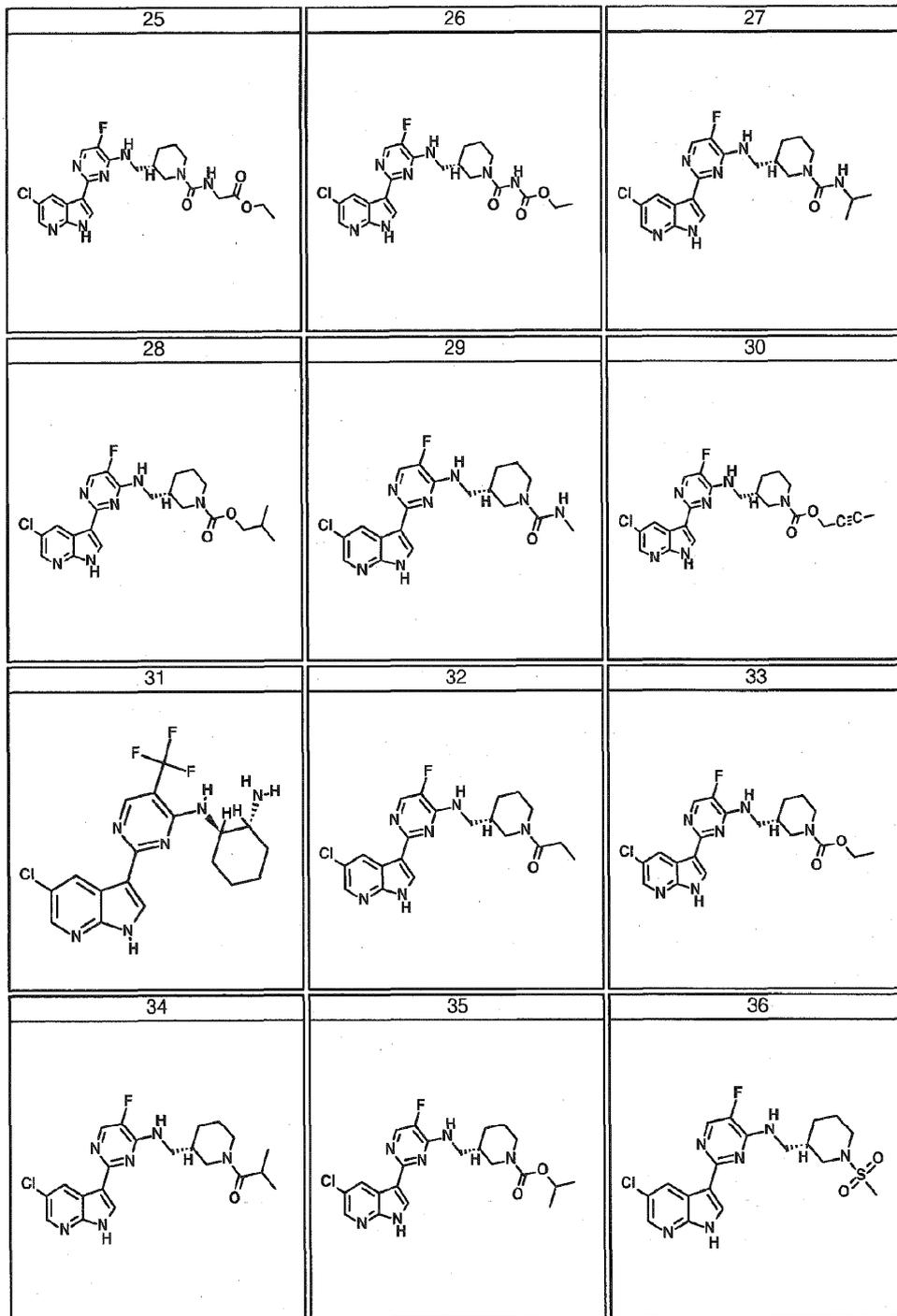


FIG. 3

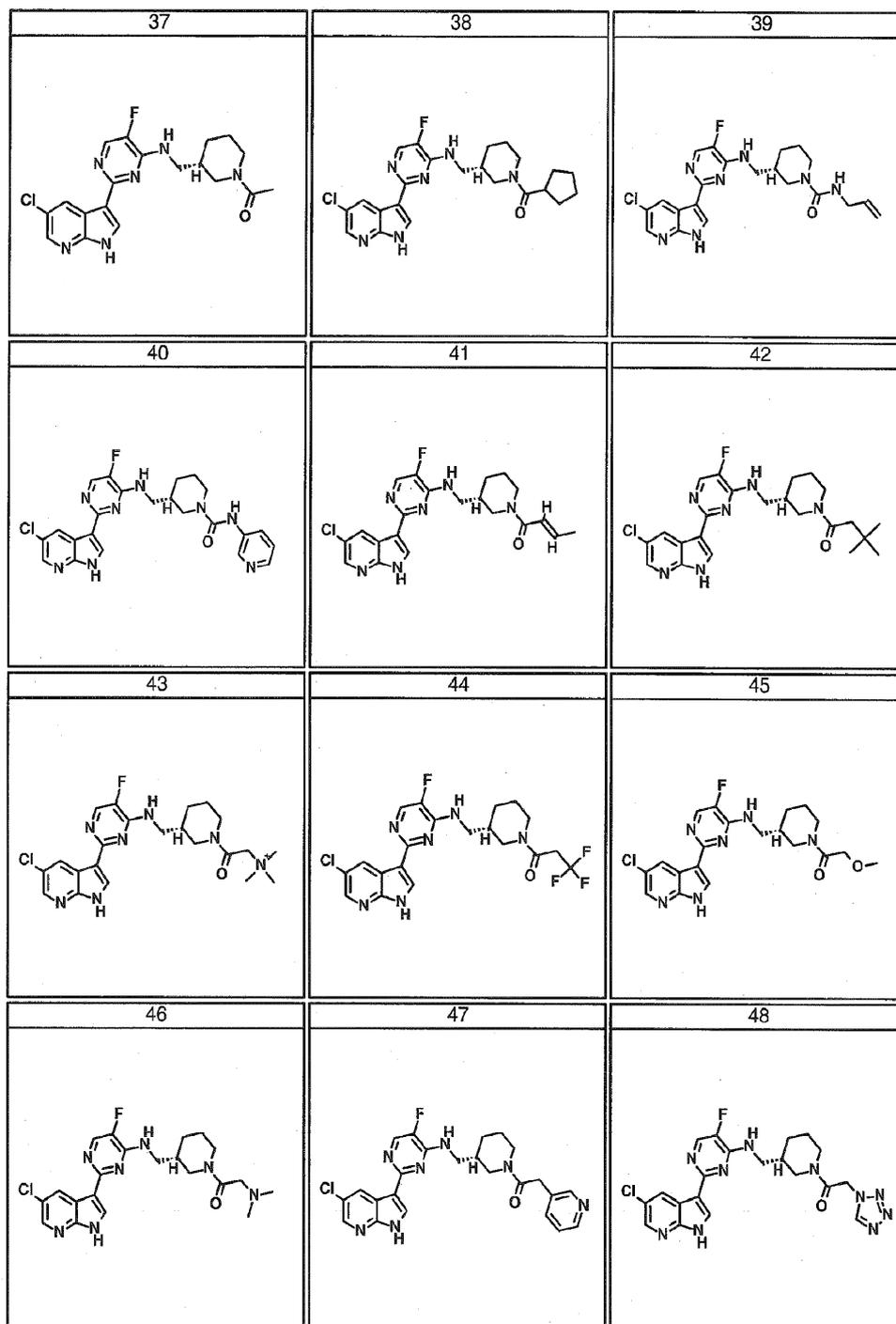


FIG. 3

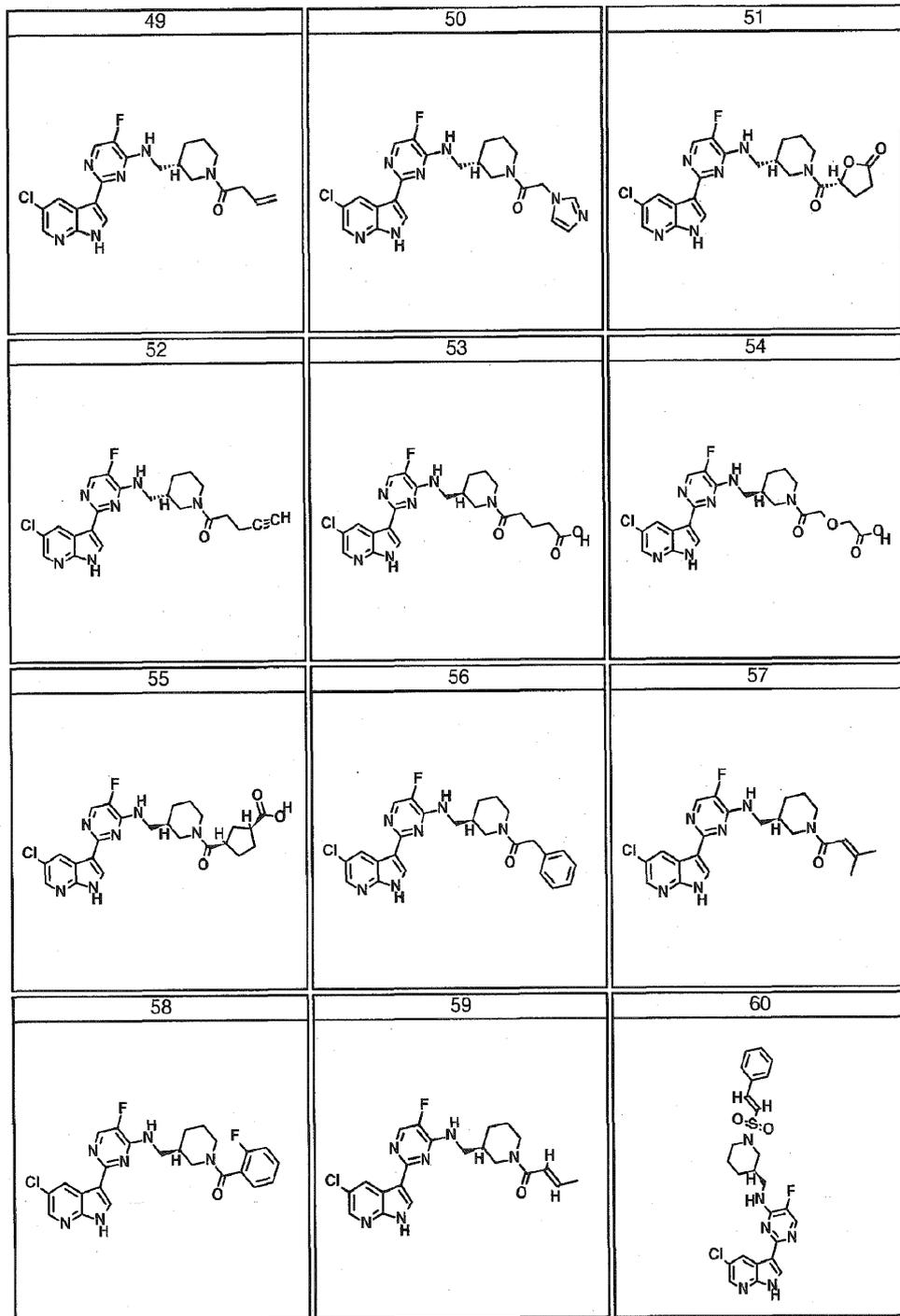


FIG. 3

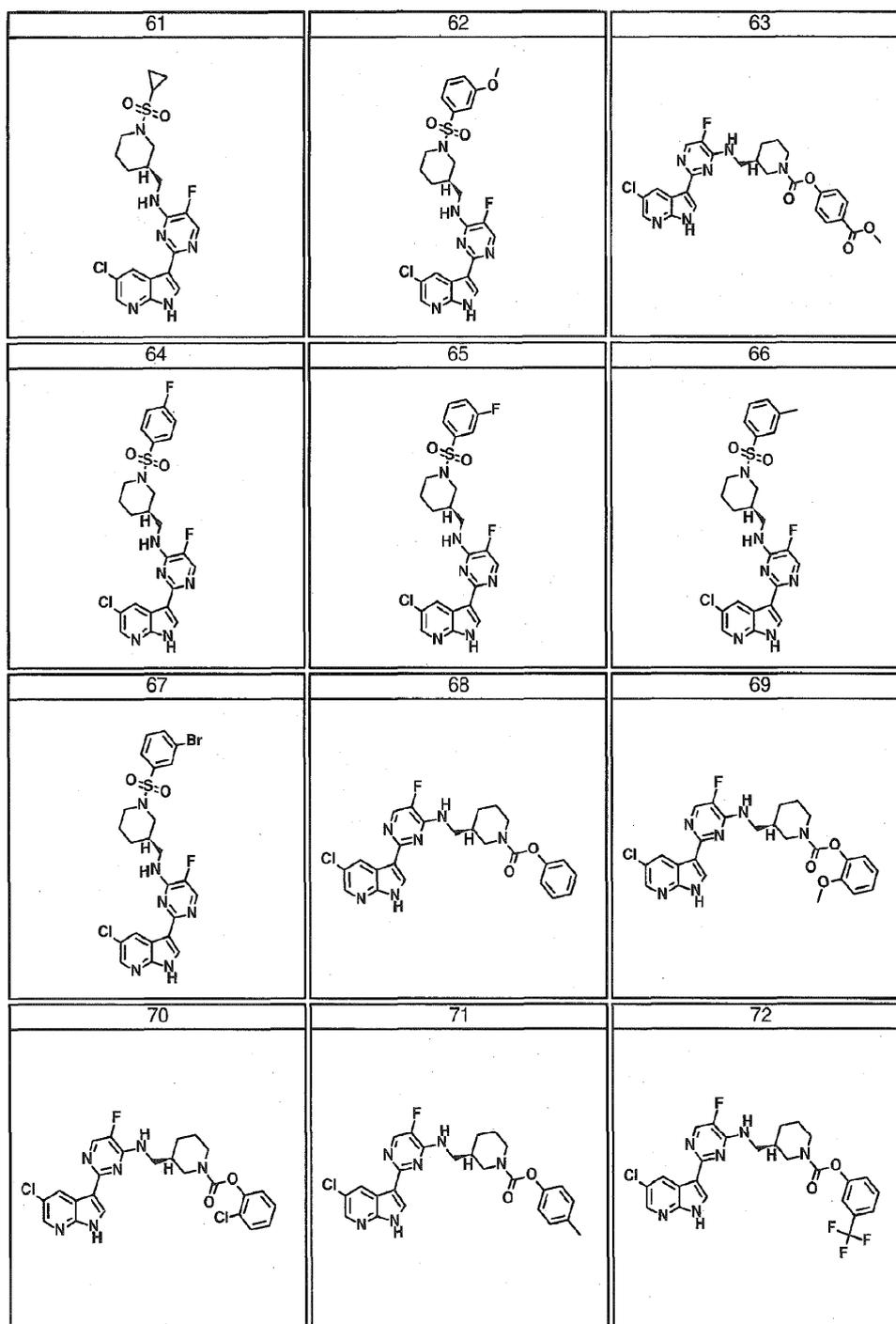


FIG. 3

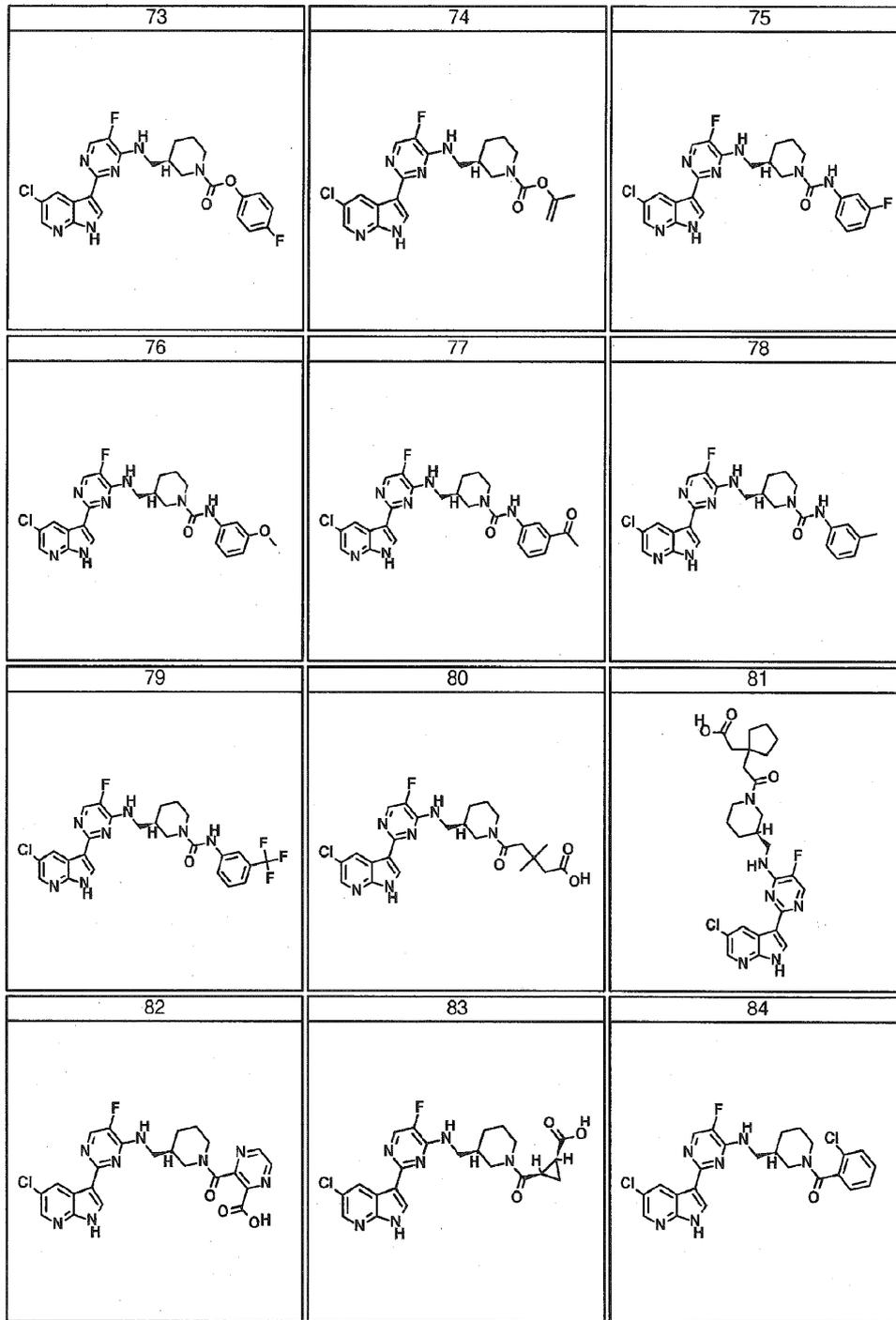


FIG. 3

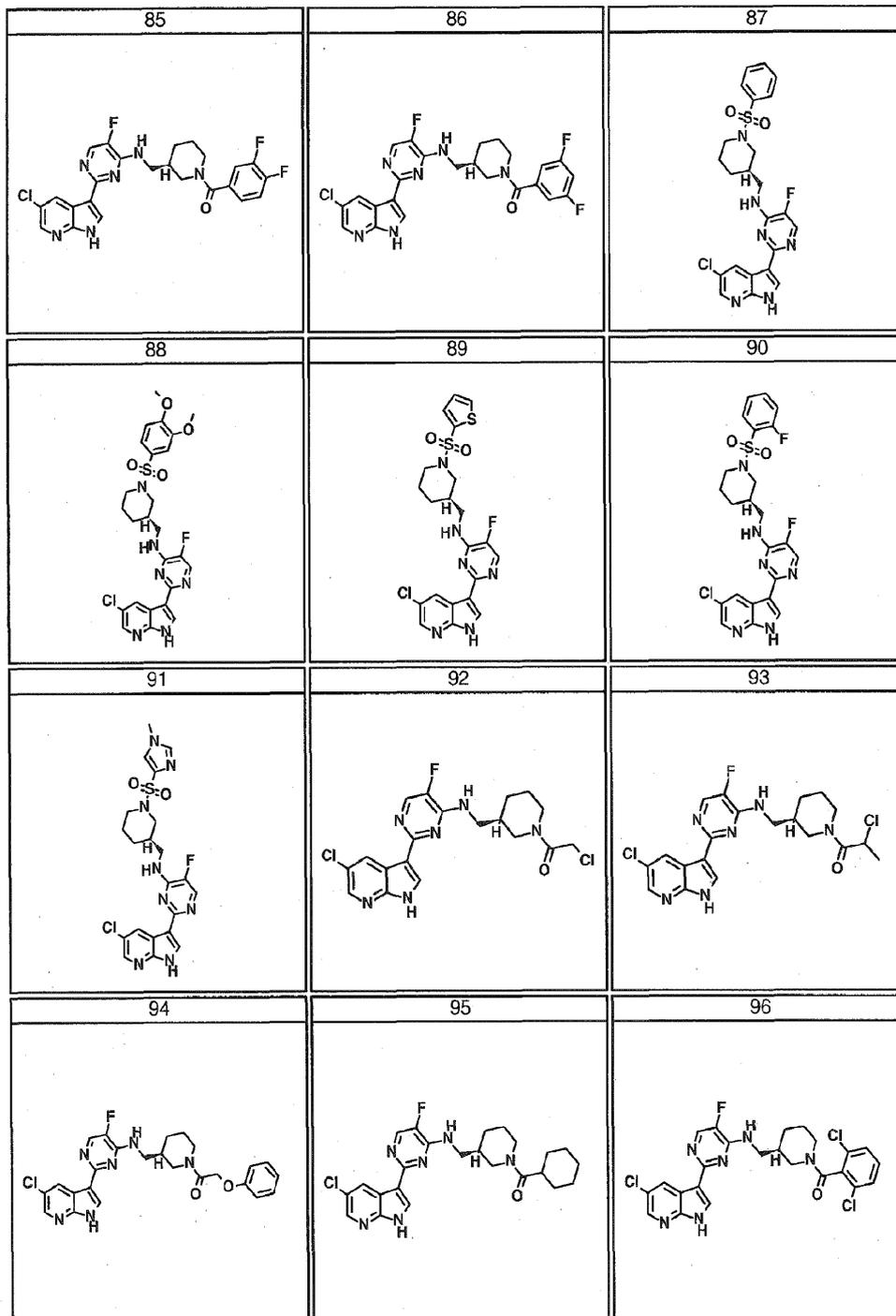


FIG. 3

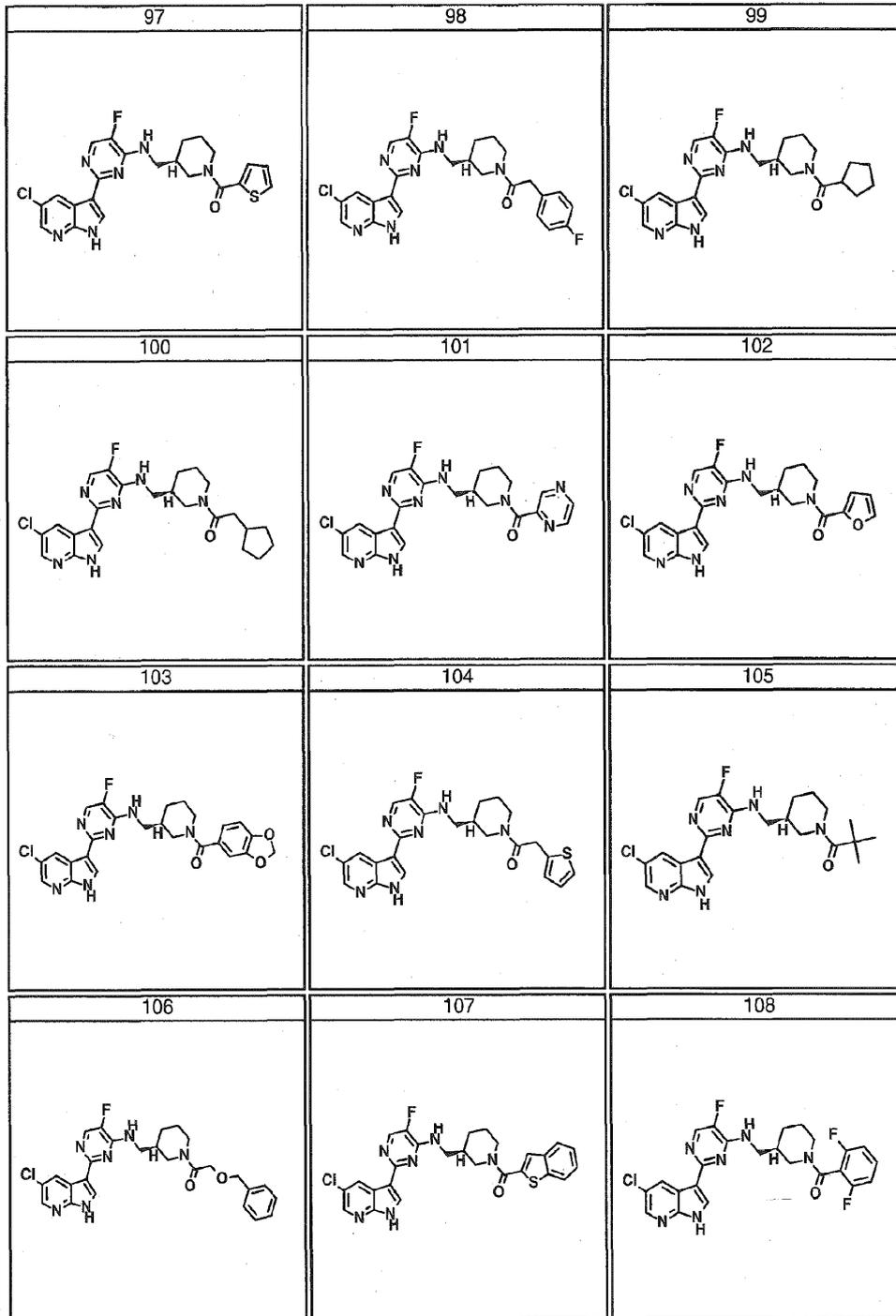


FIG. 3

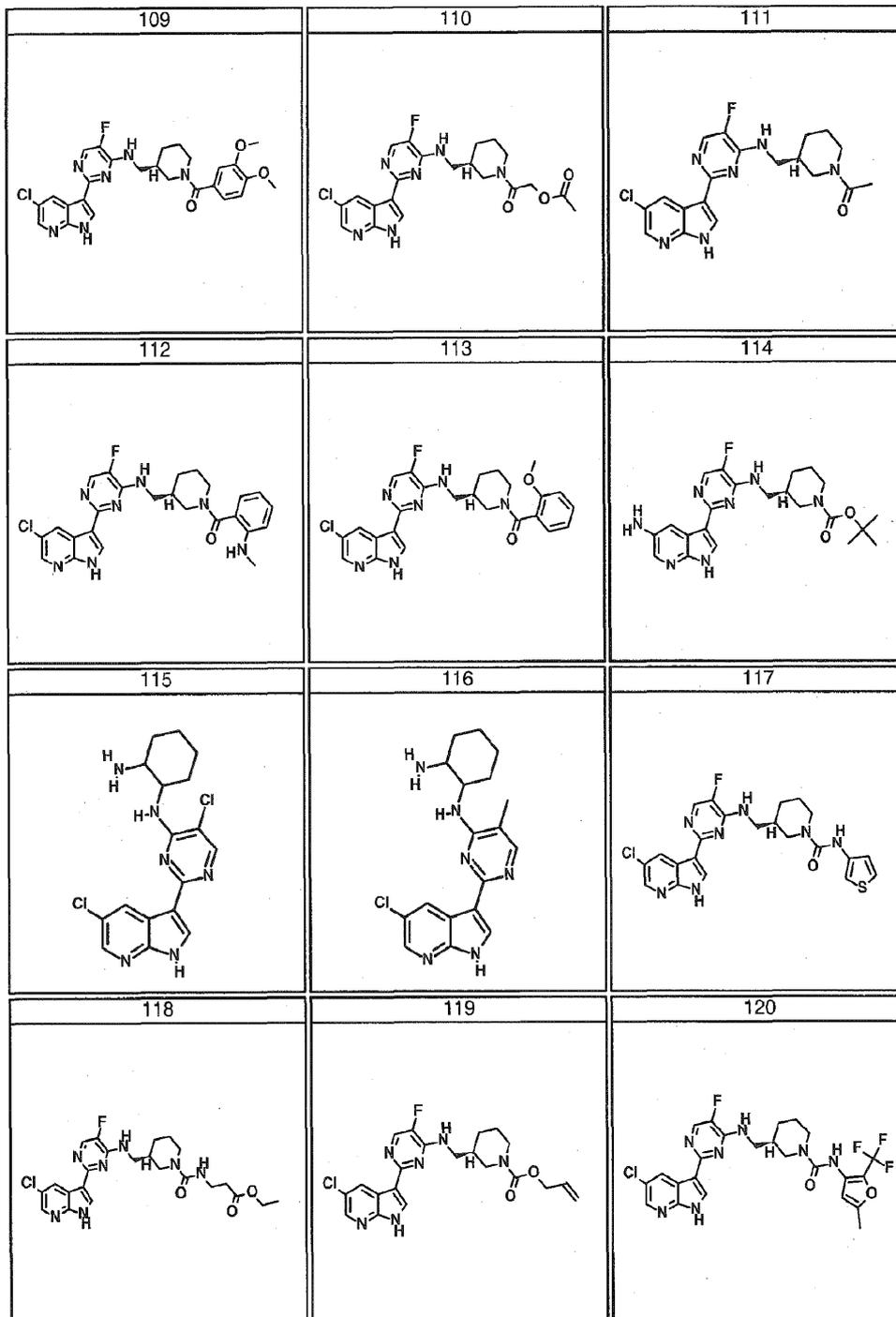


FIG. 3

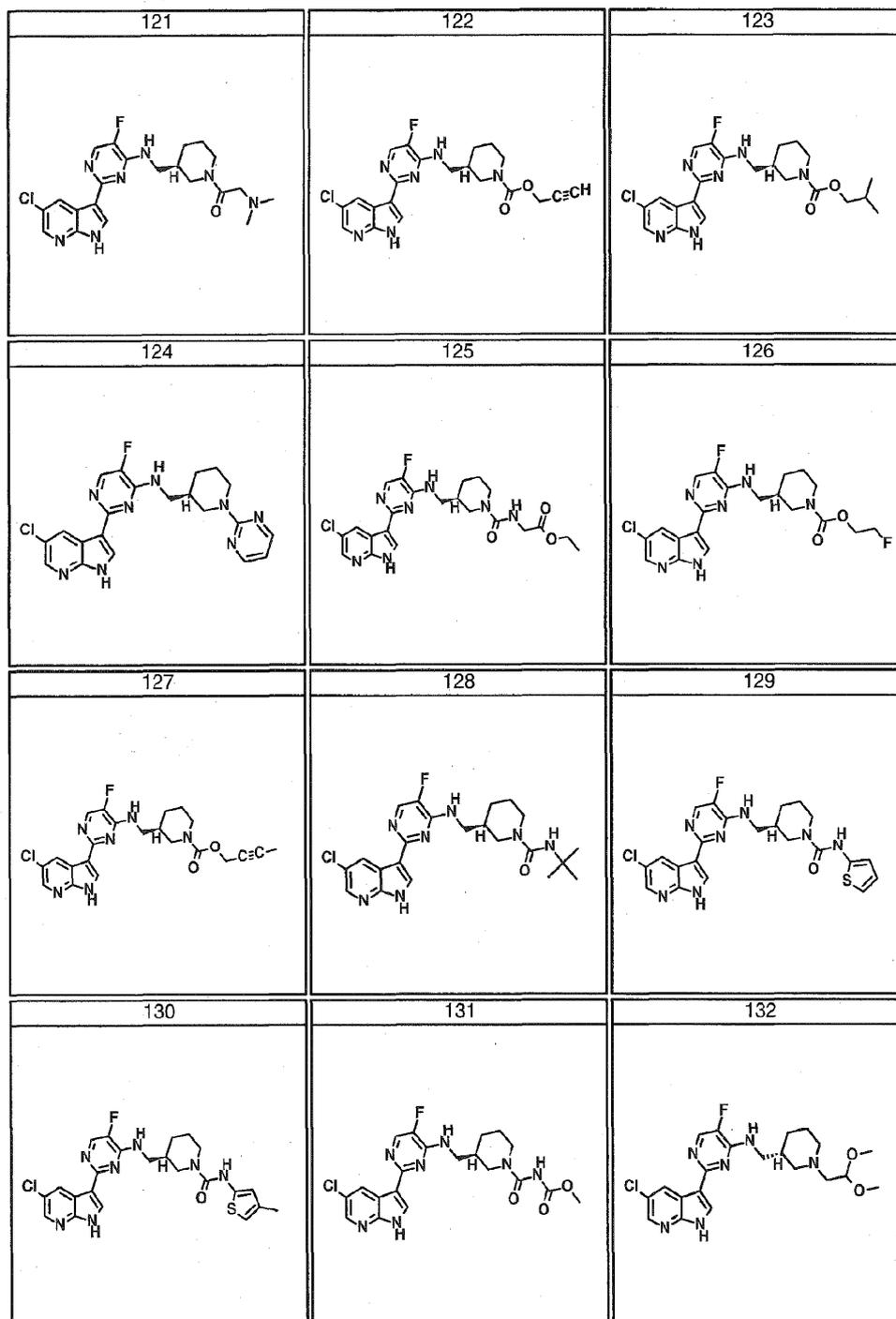


FIG. 3

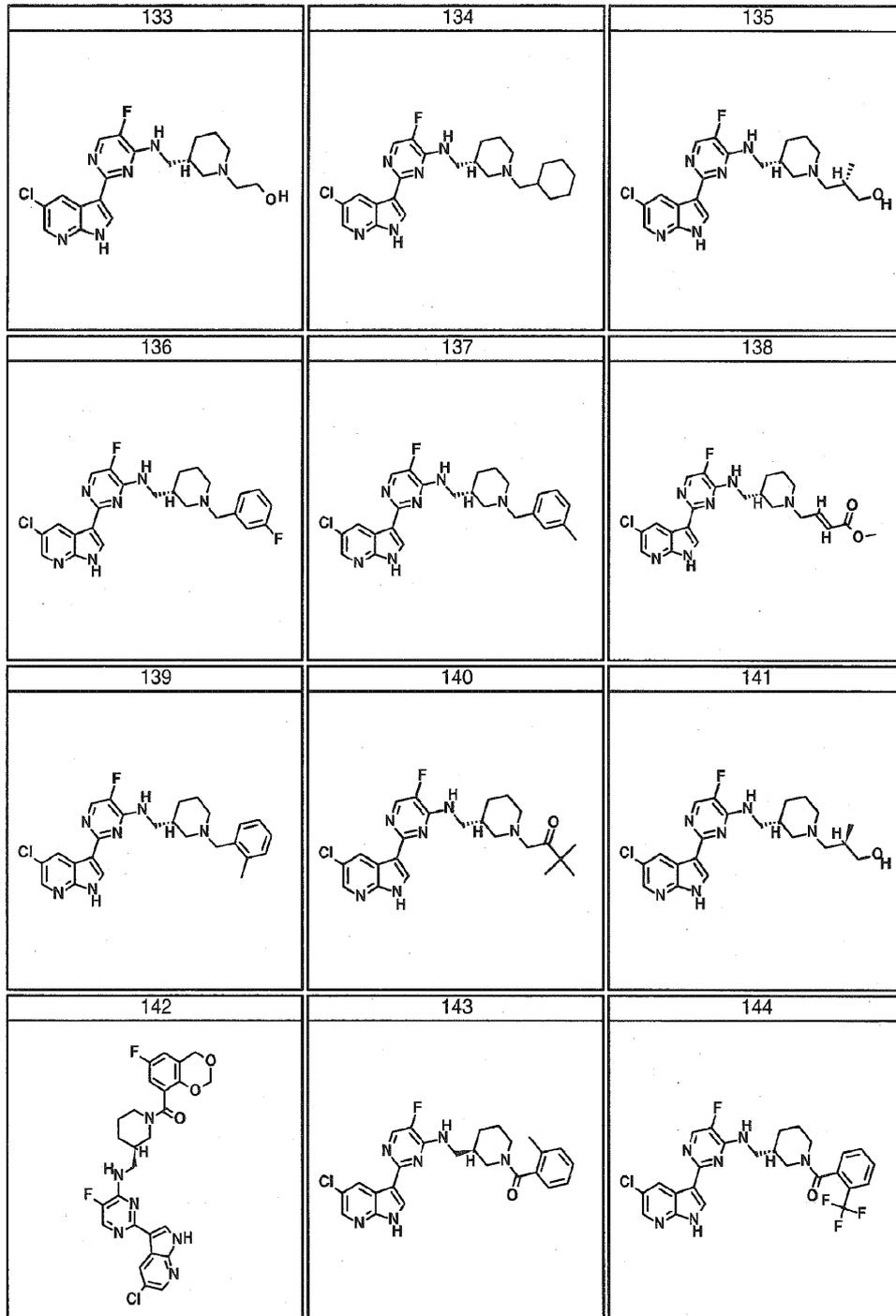


FIG. 3

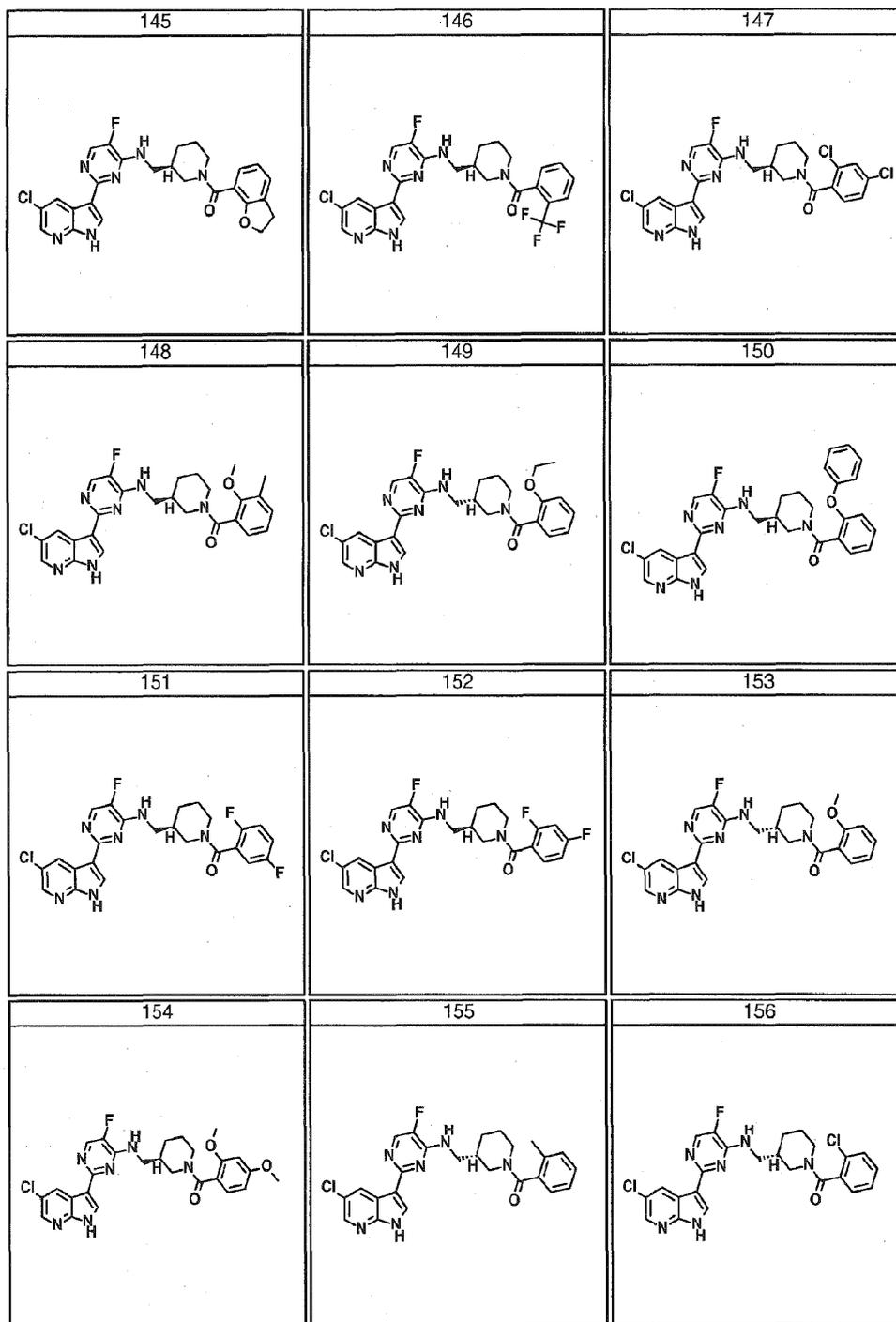


FIG. 3

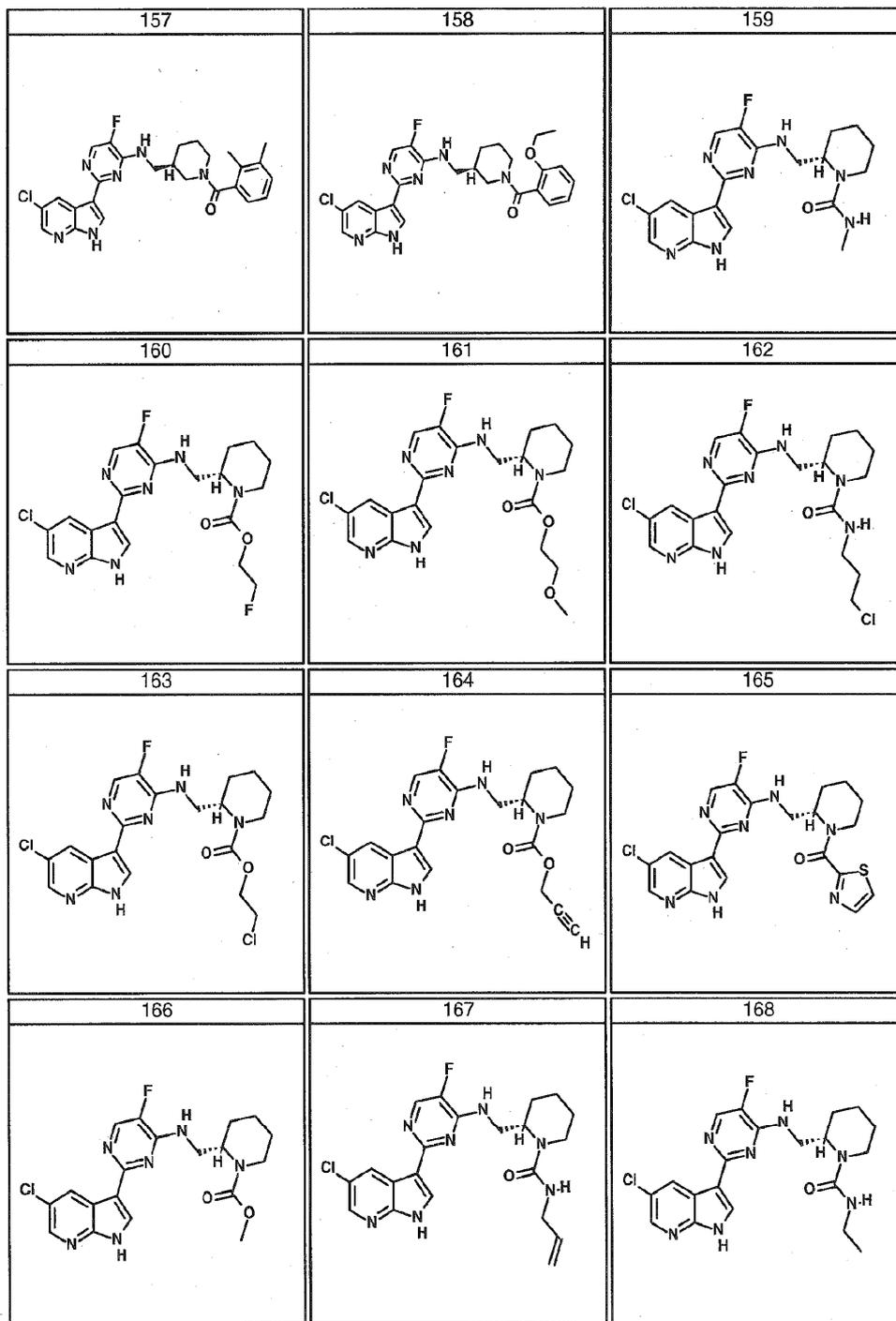


FIG. 3

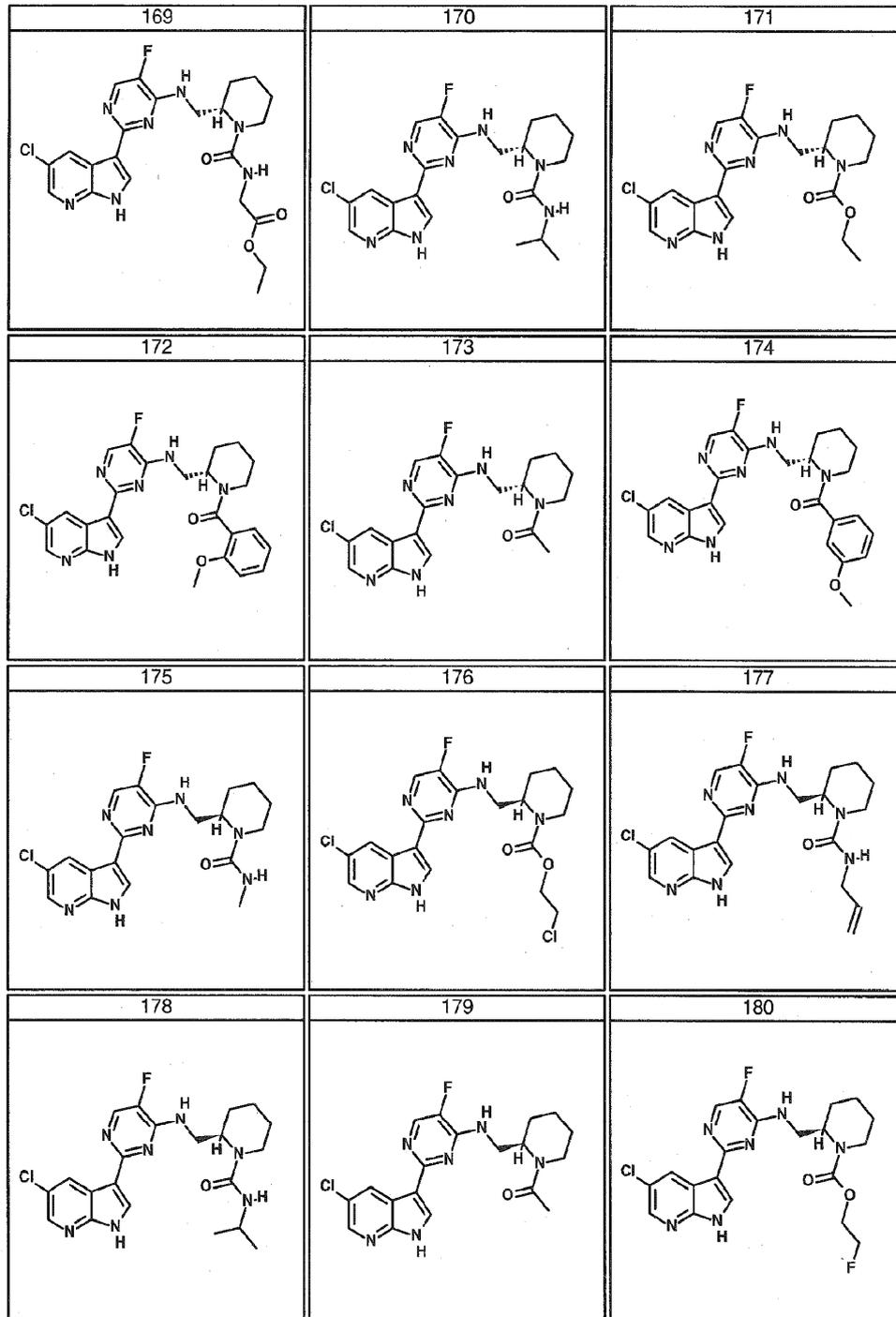


FIG. 3

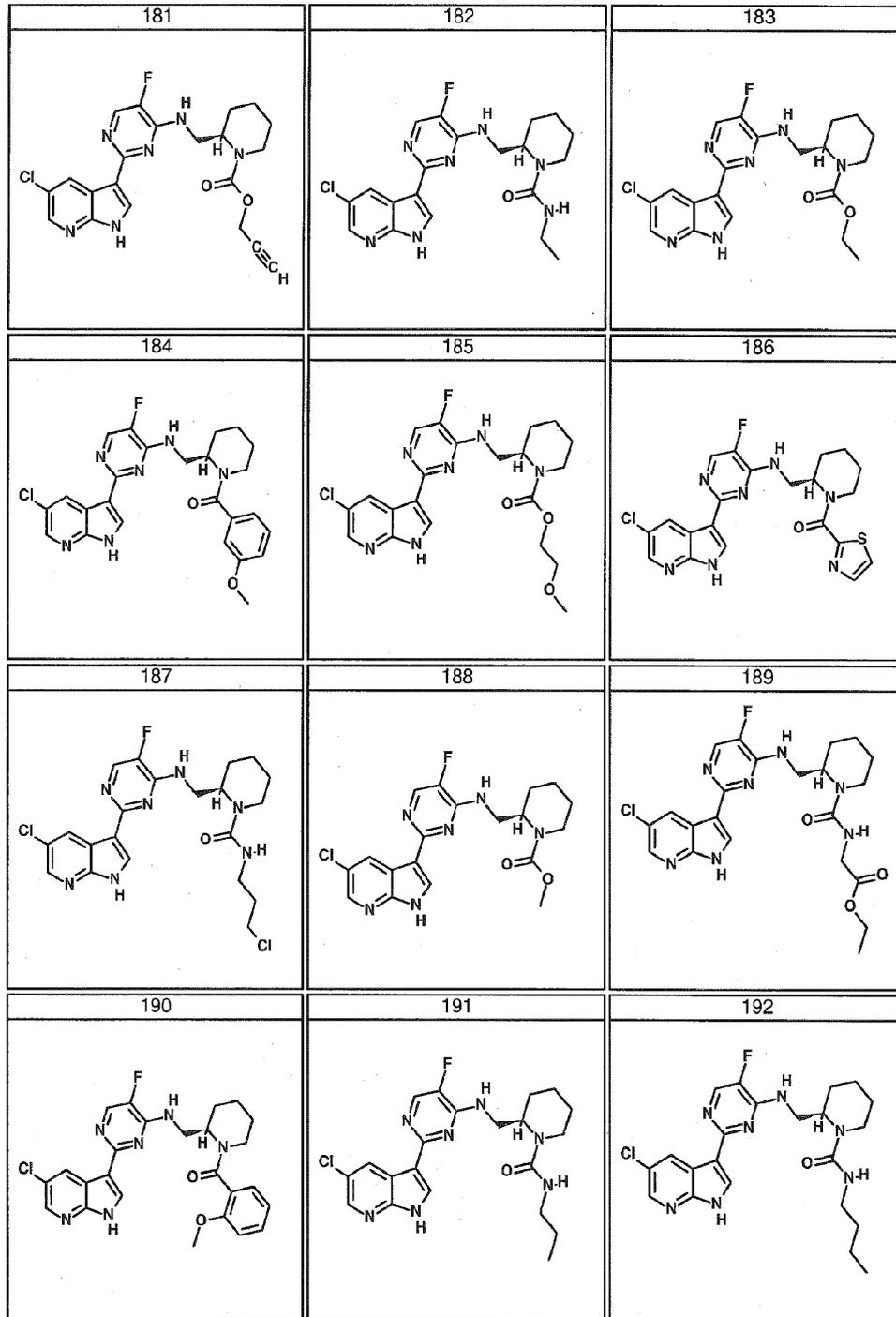


FIG. 3

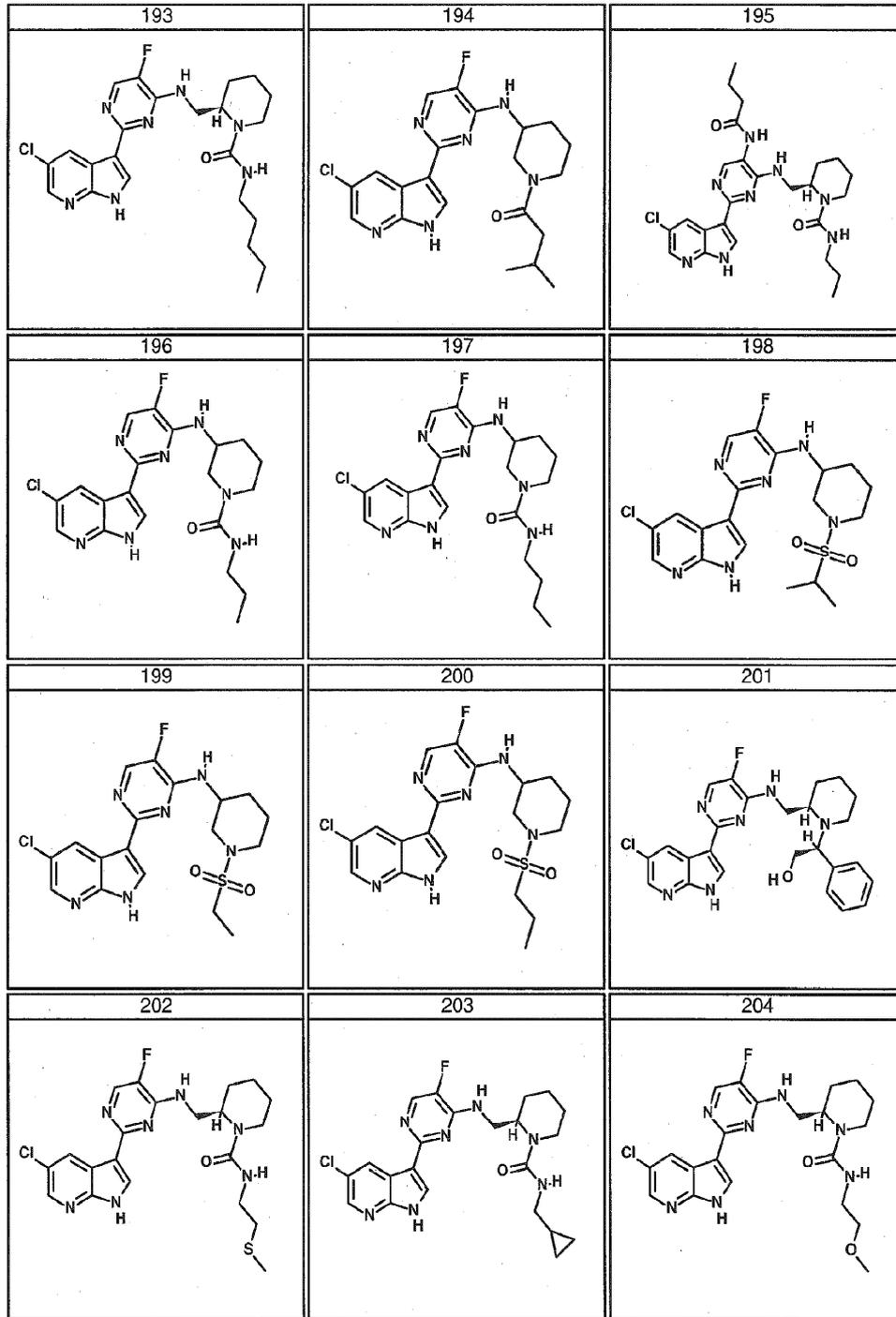


FIG. 3

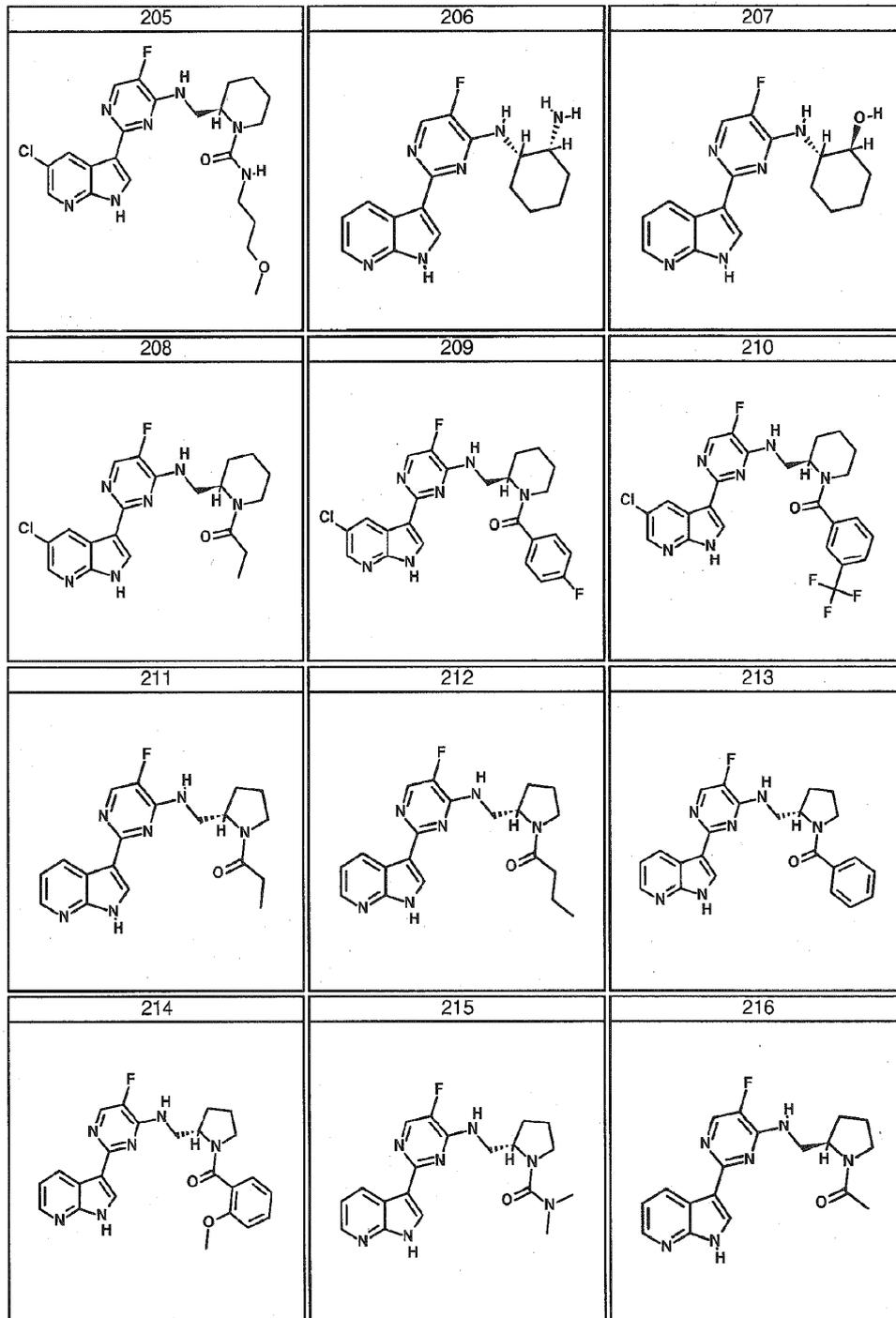


FIG. 3

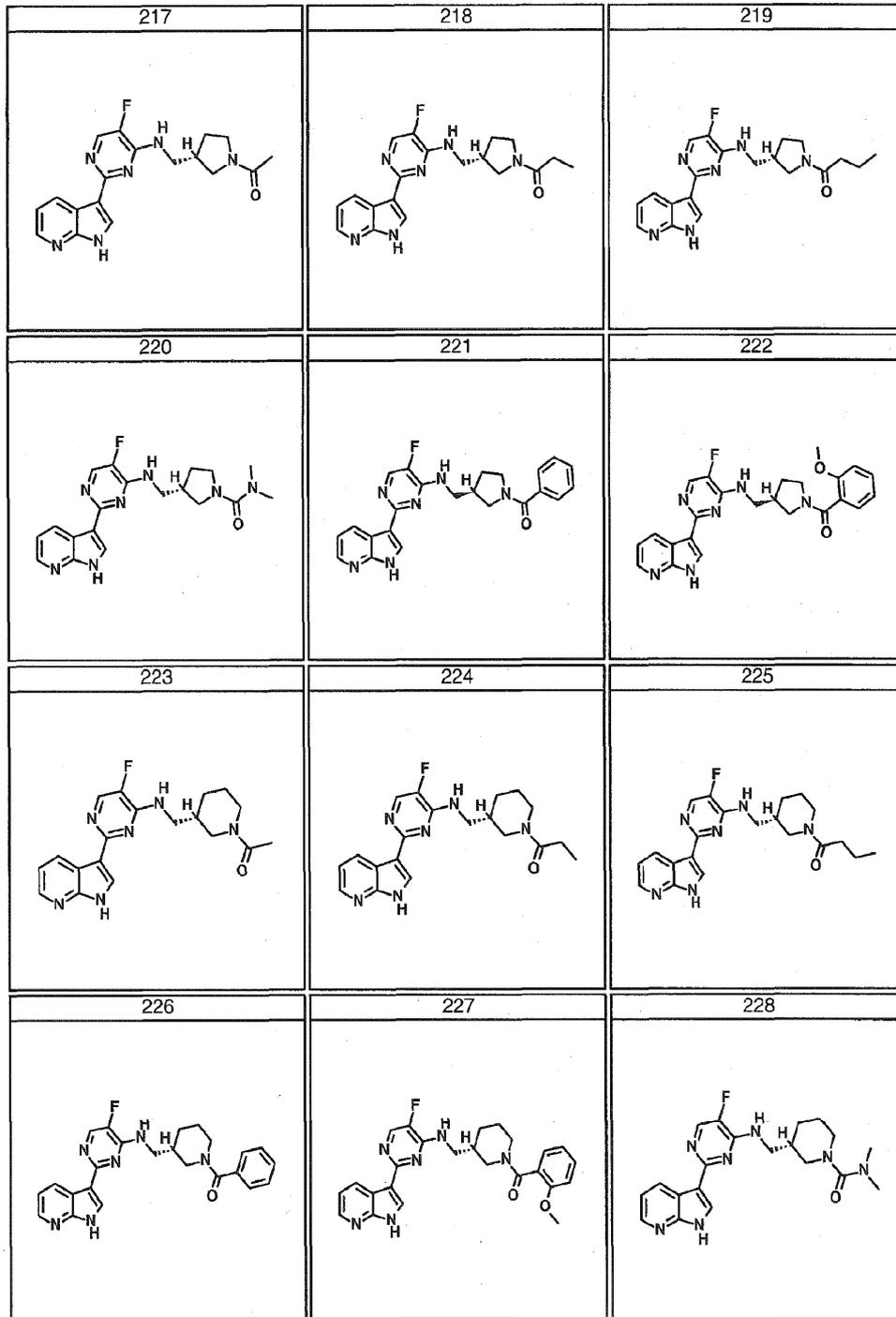


FIG. 3

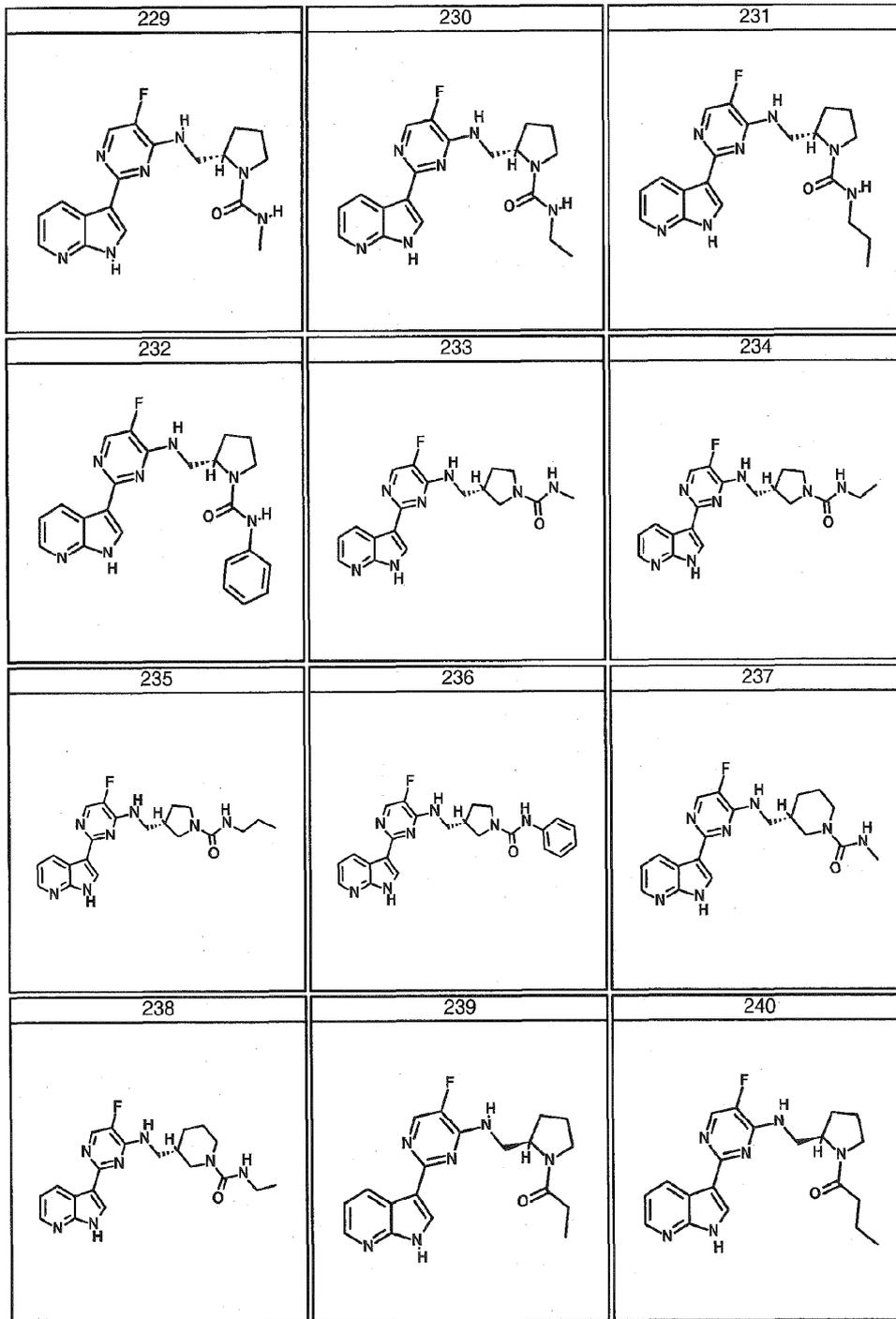


FIG. 3

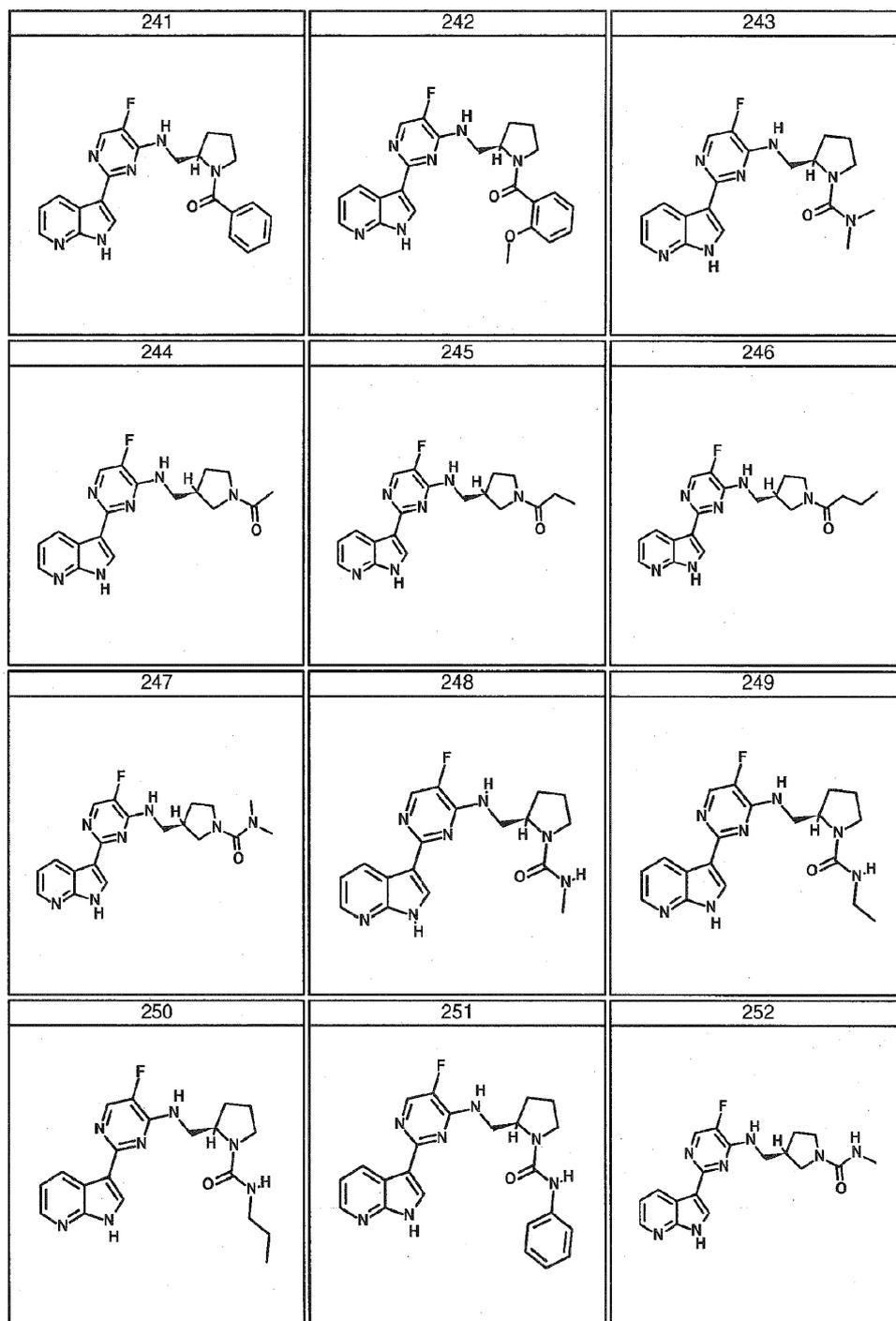


FIG. 3

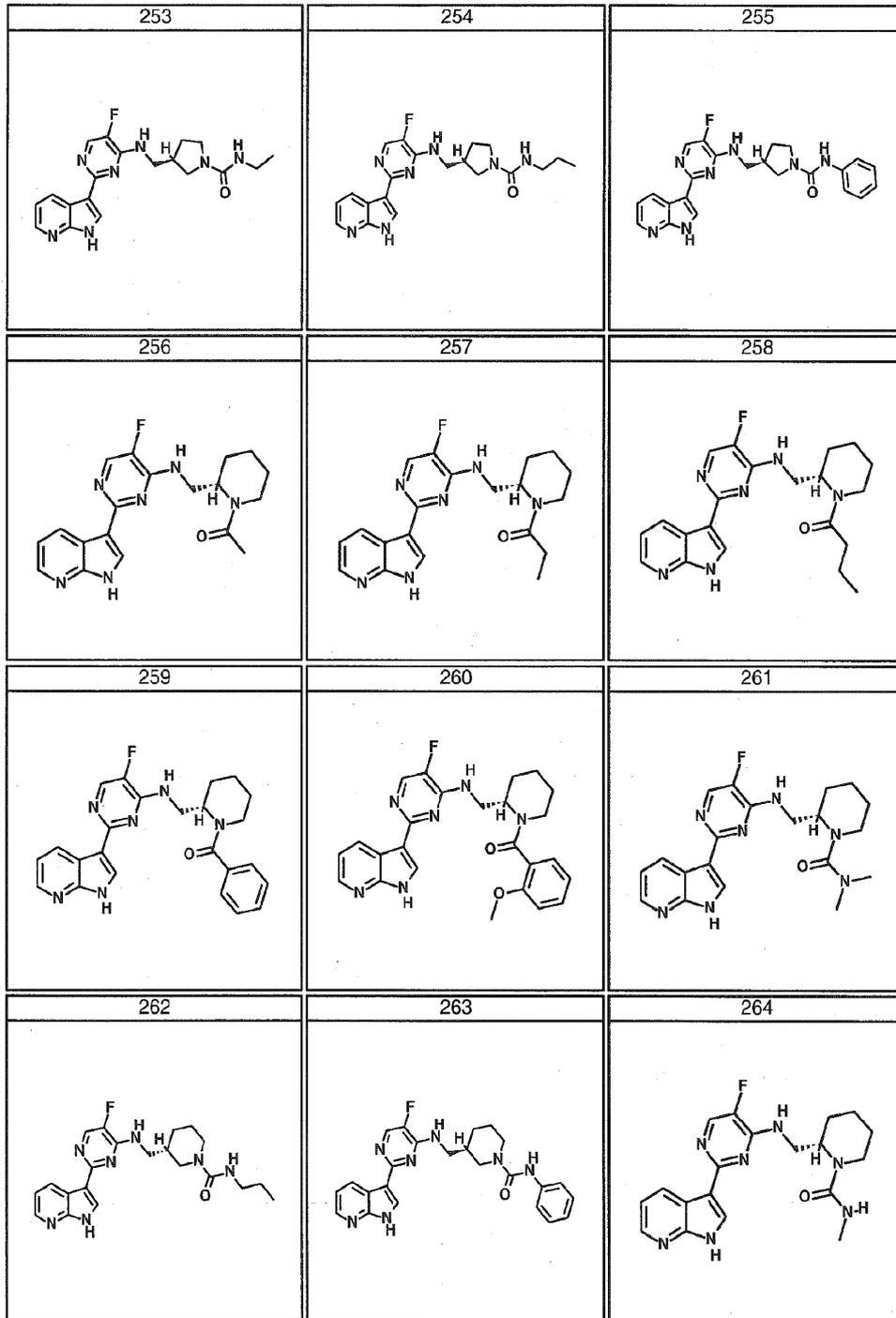


FIG. 3

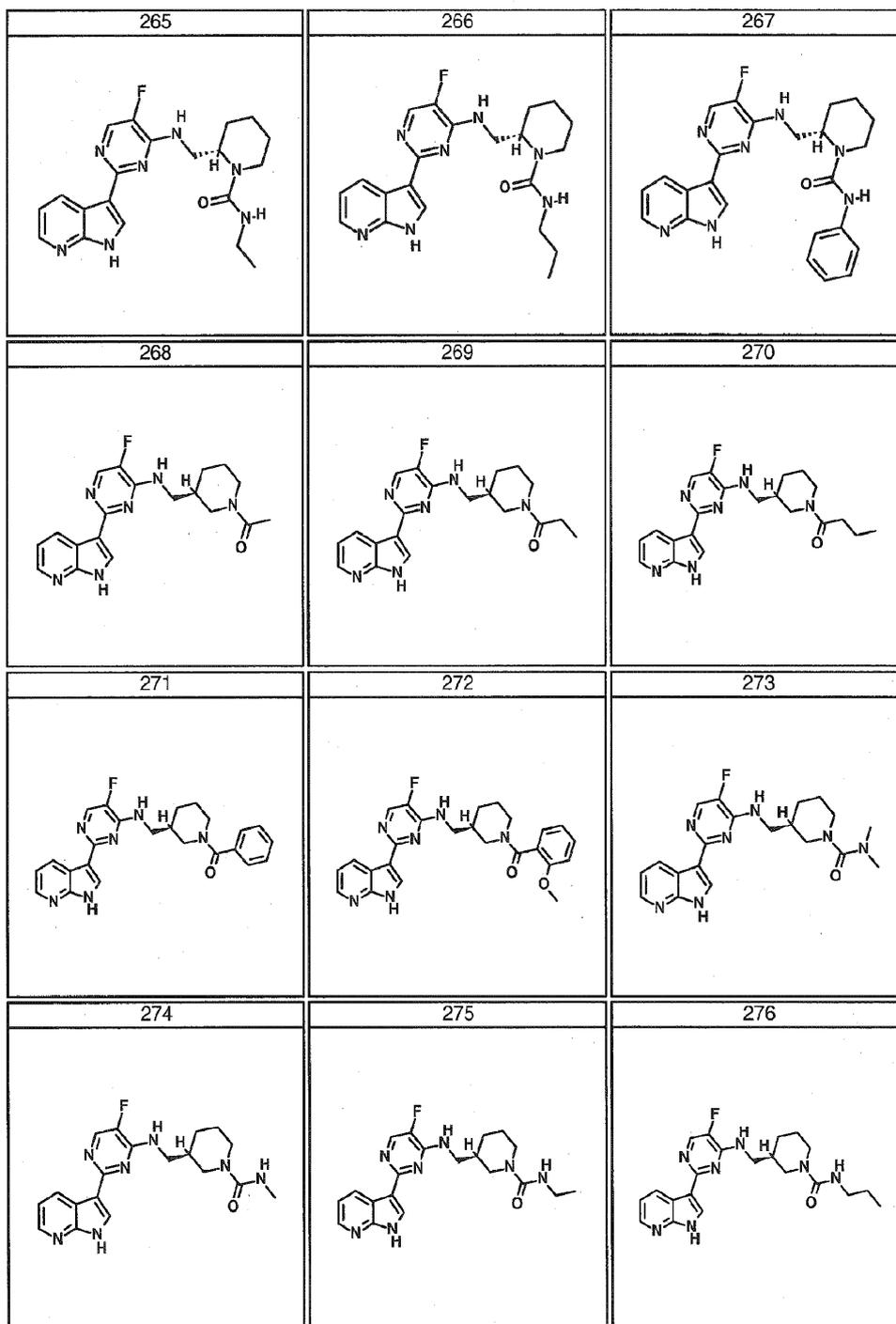


FIG. 3

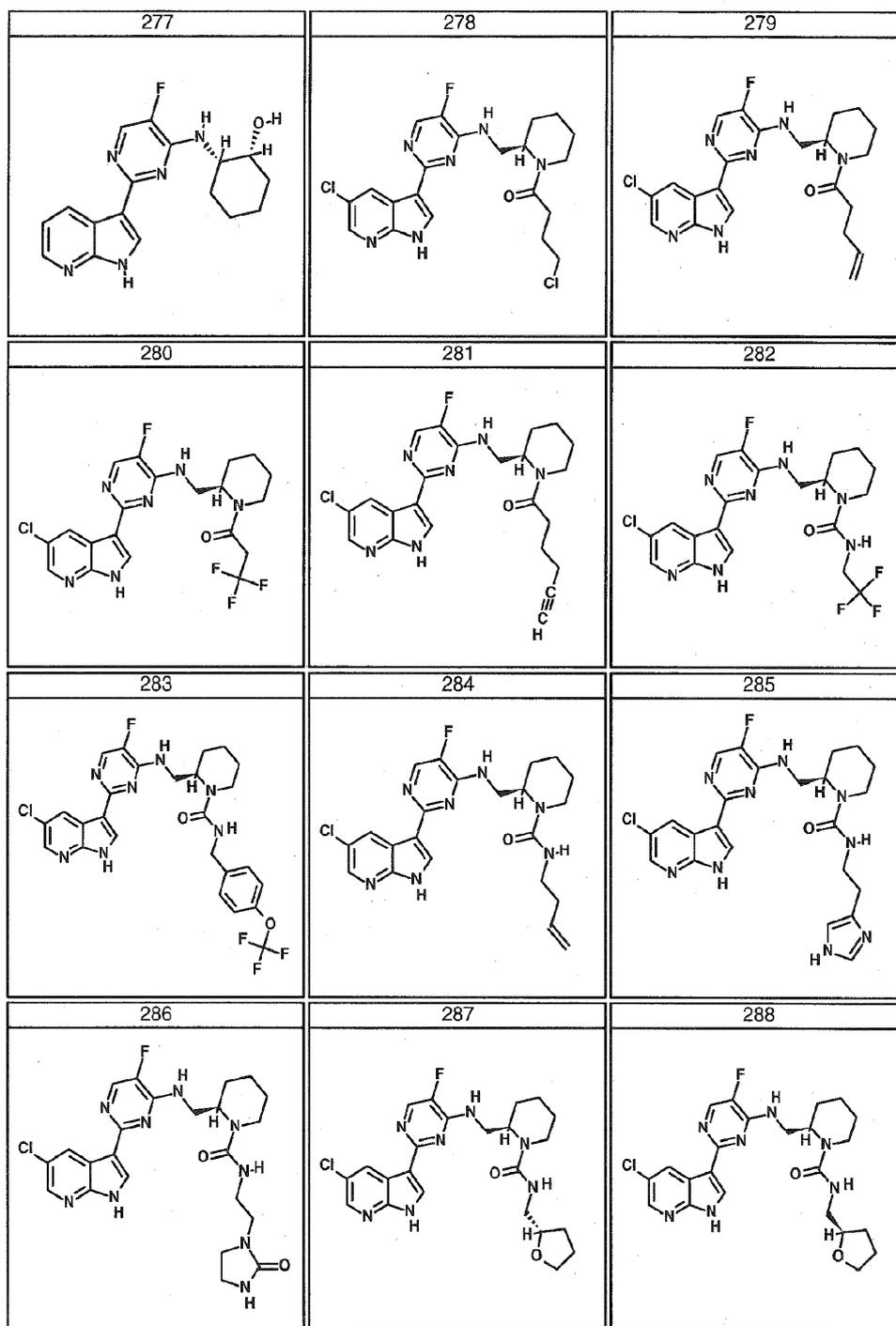


FIG. 3

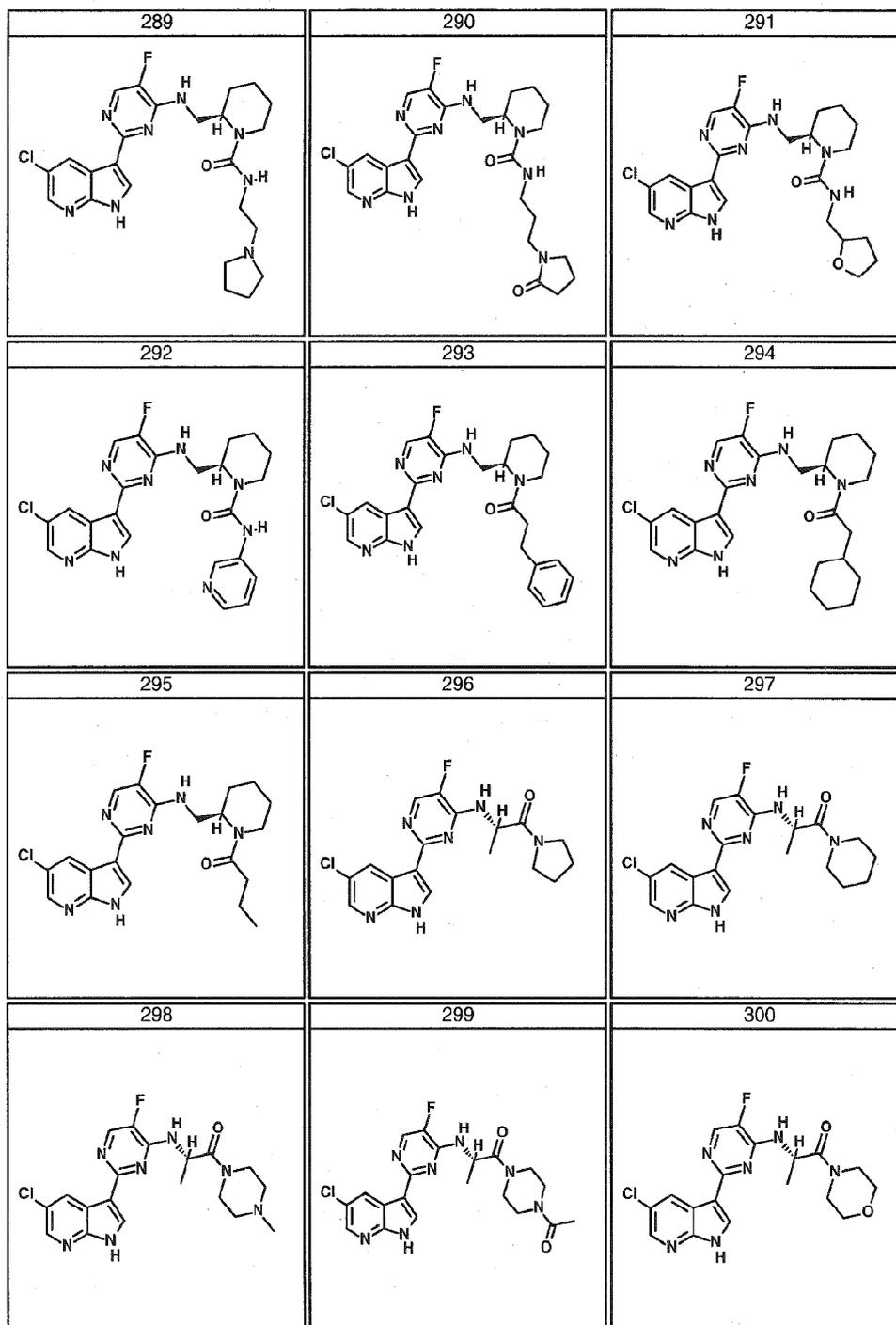


FIG. 3

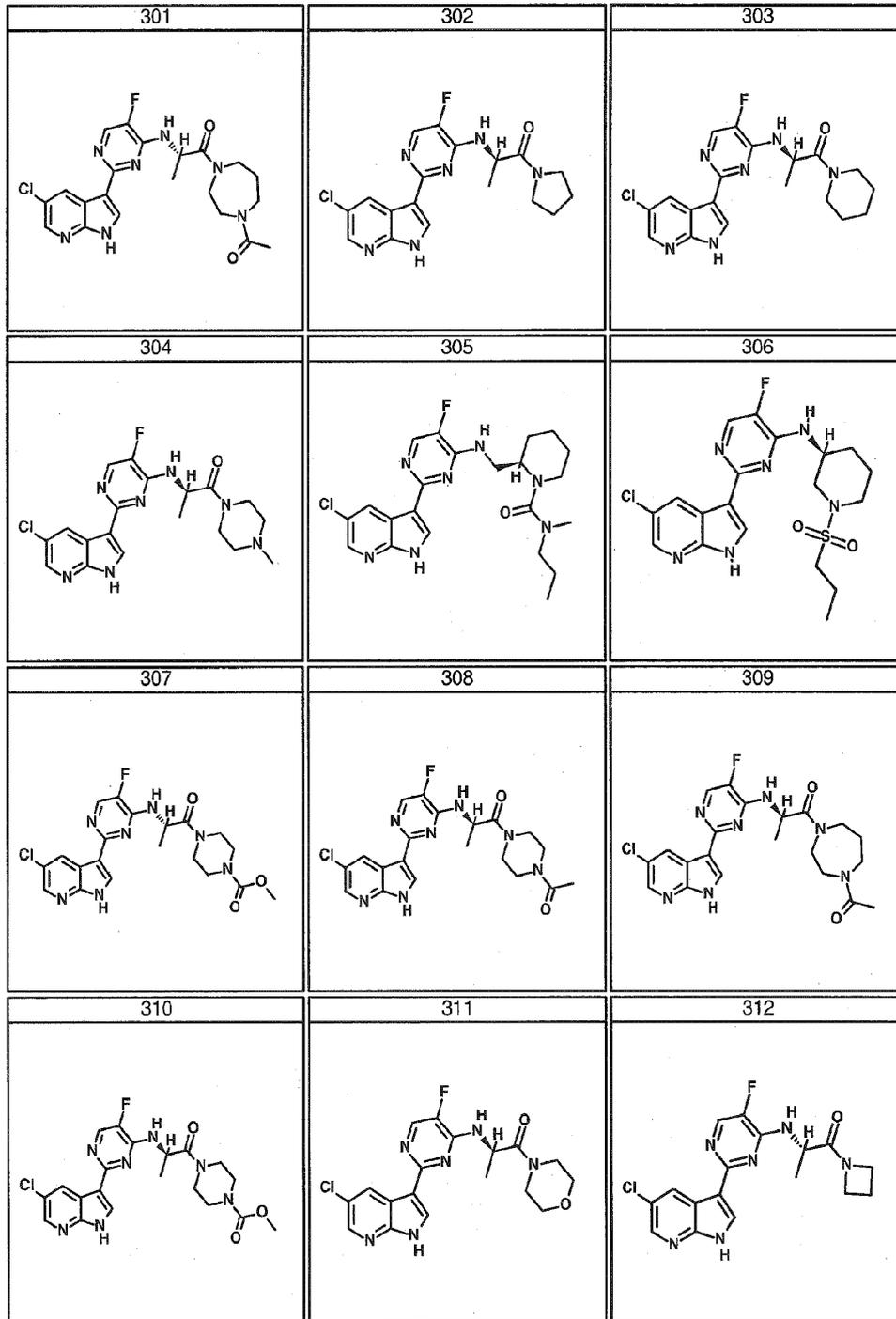


FIG. 3

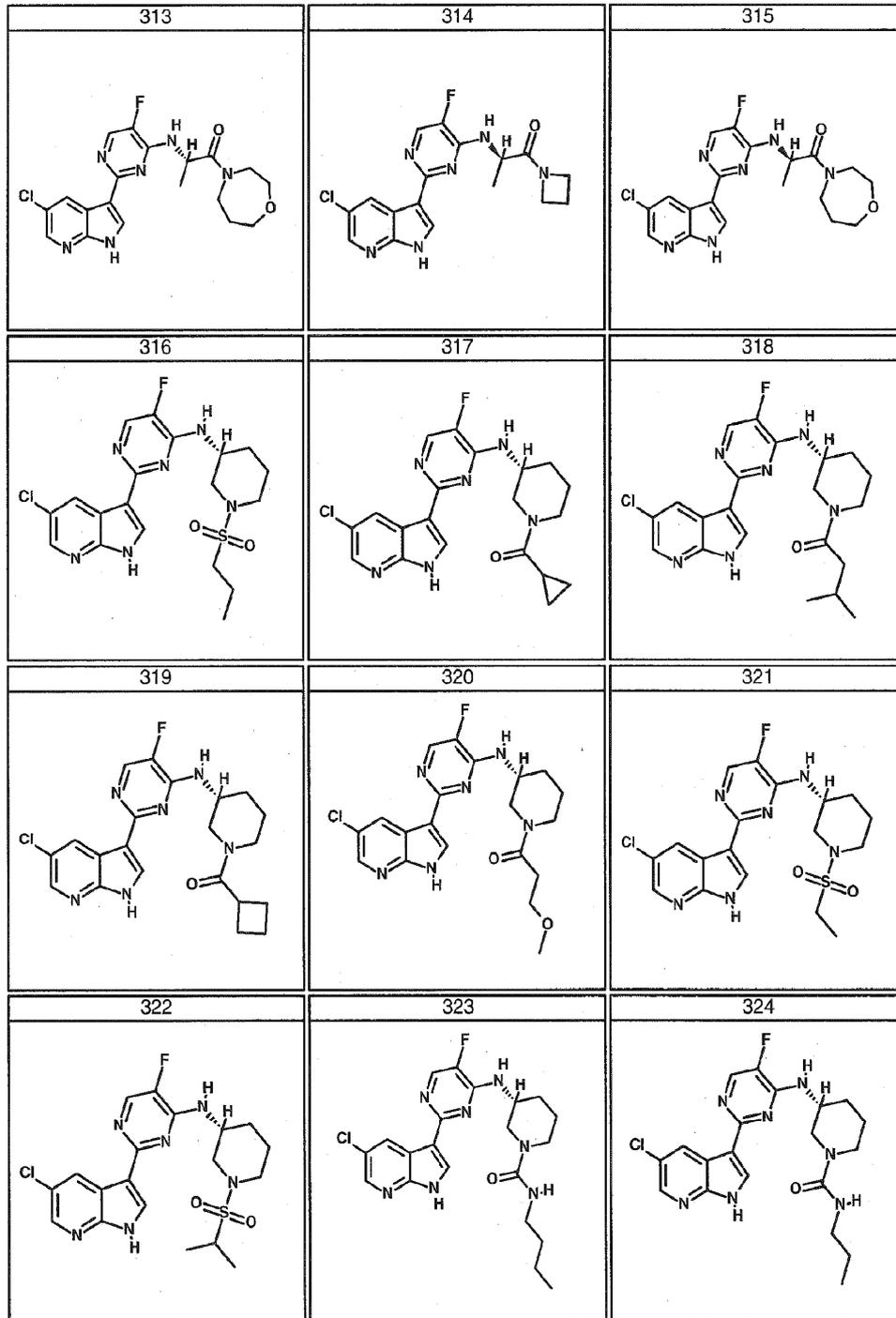


FIG. 3

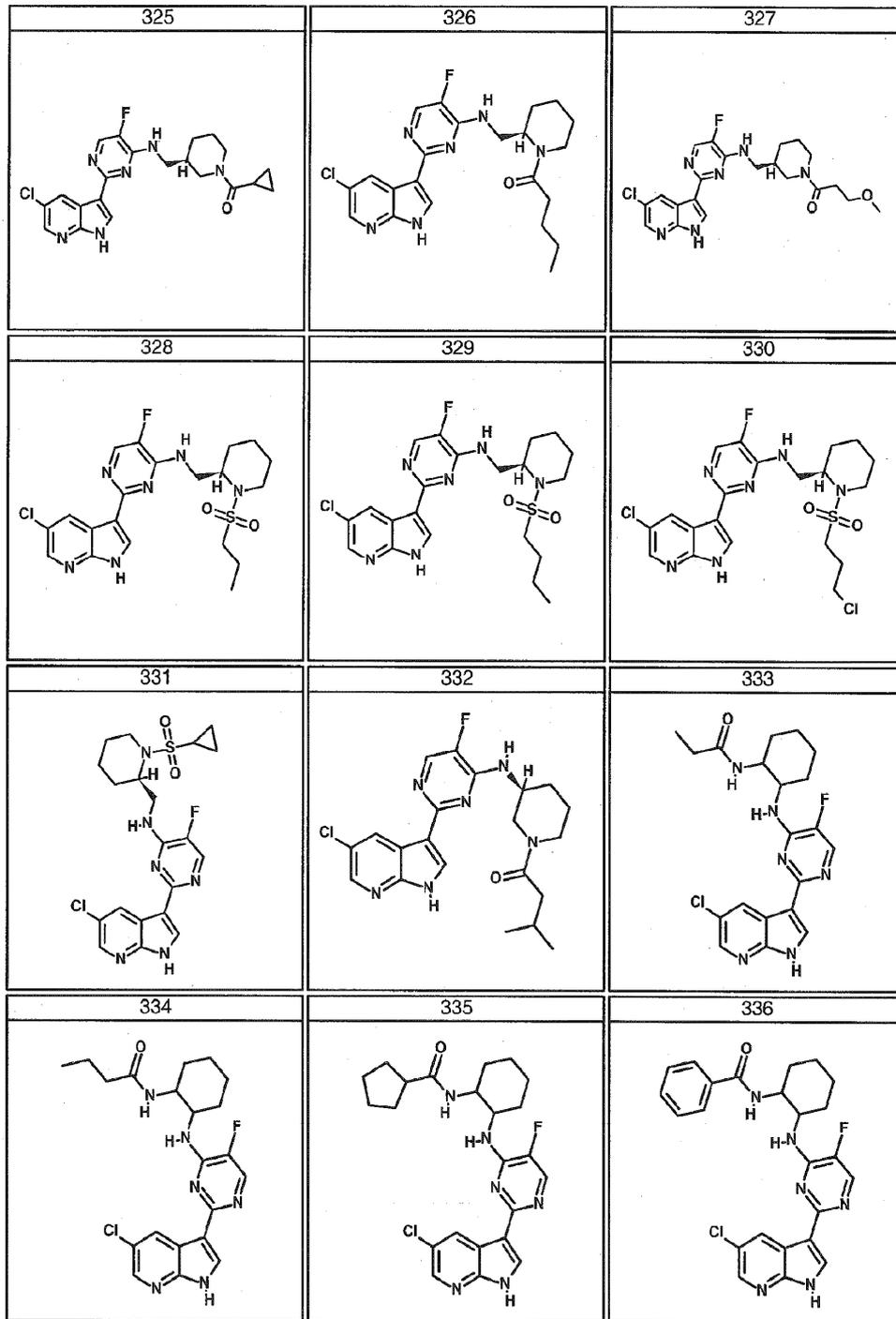


FIG. 3

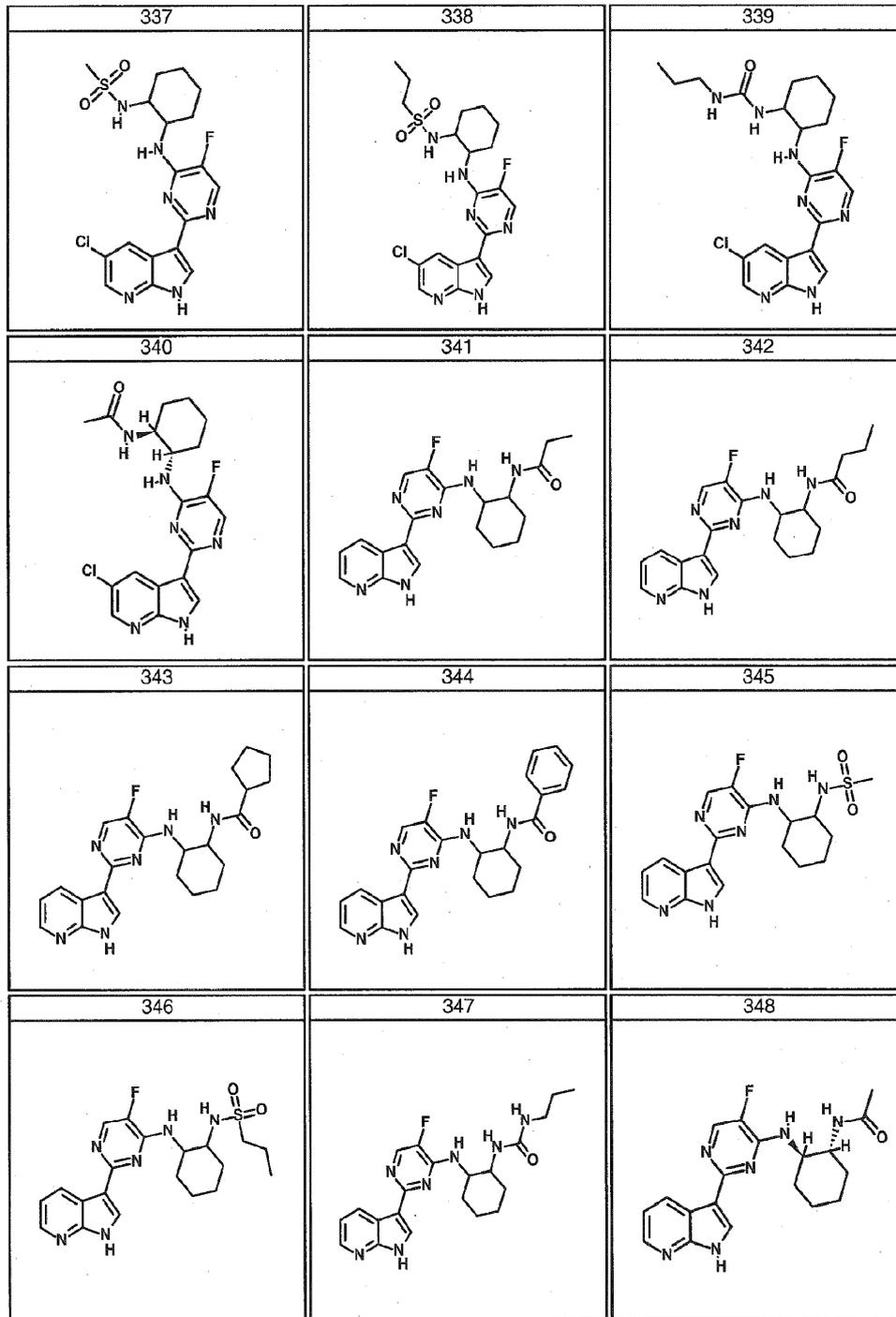


FIG. 3

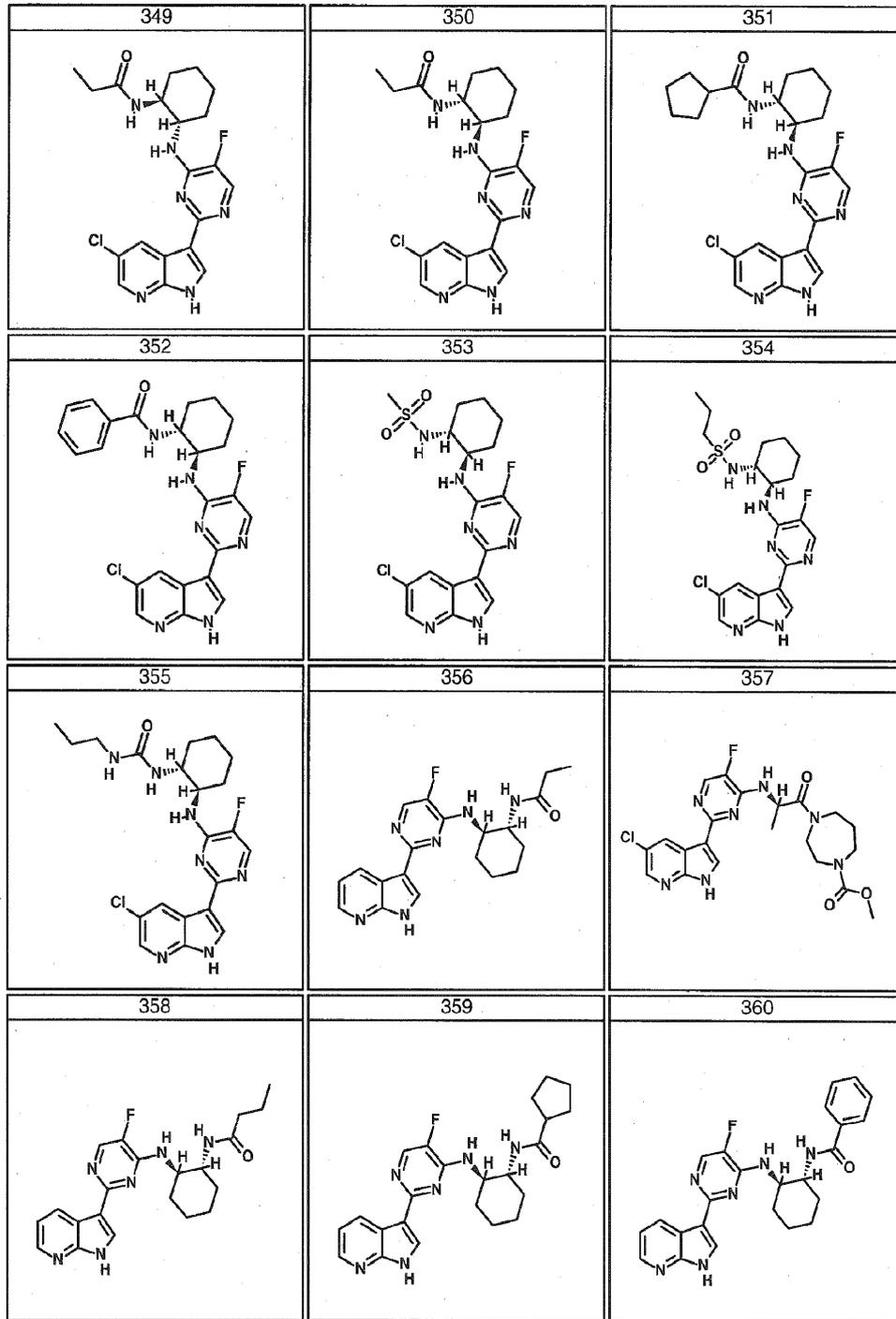


FIG. 3

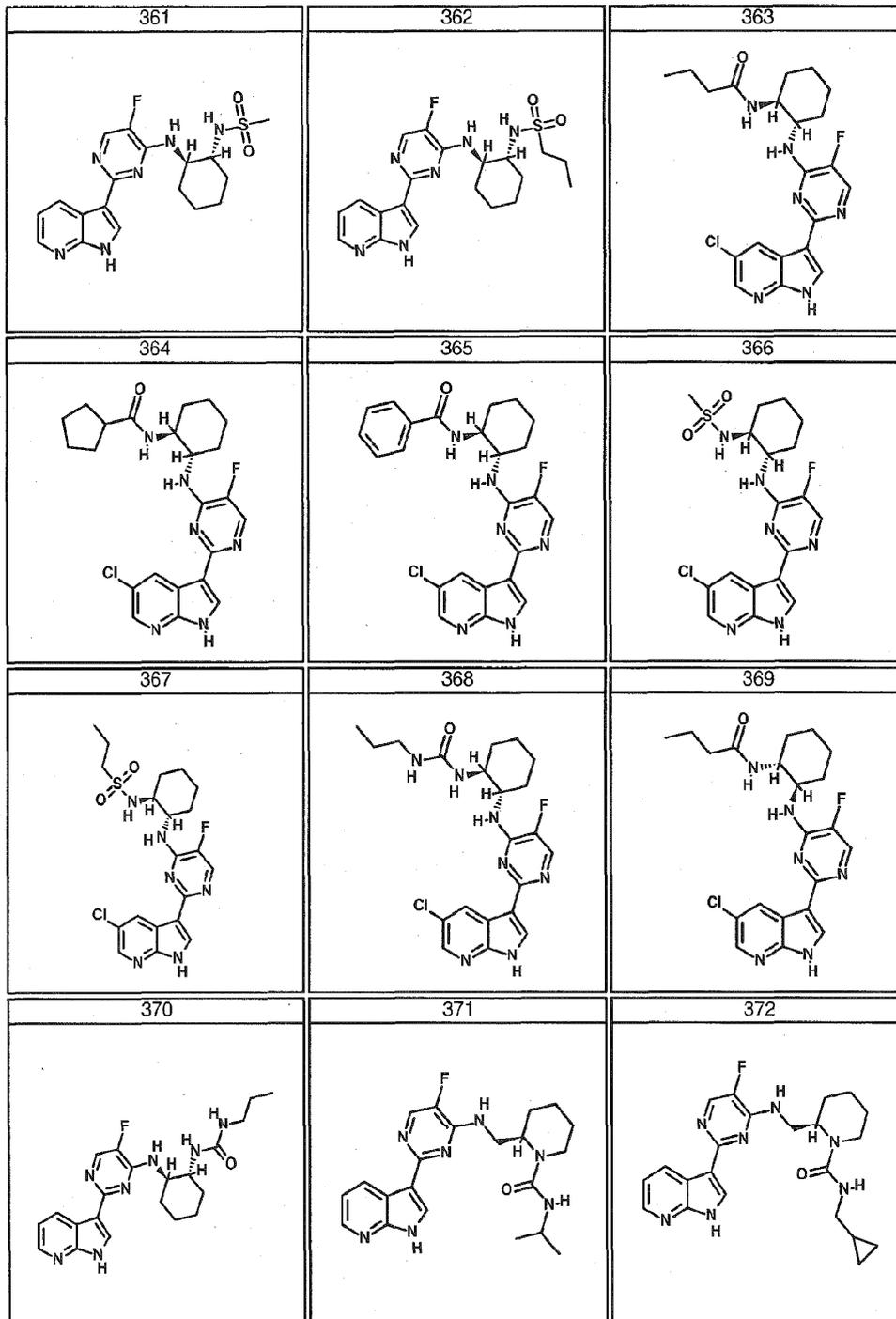


FIG. 3

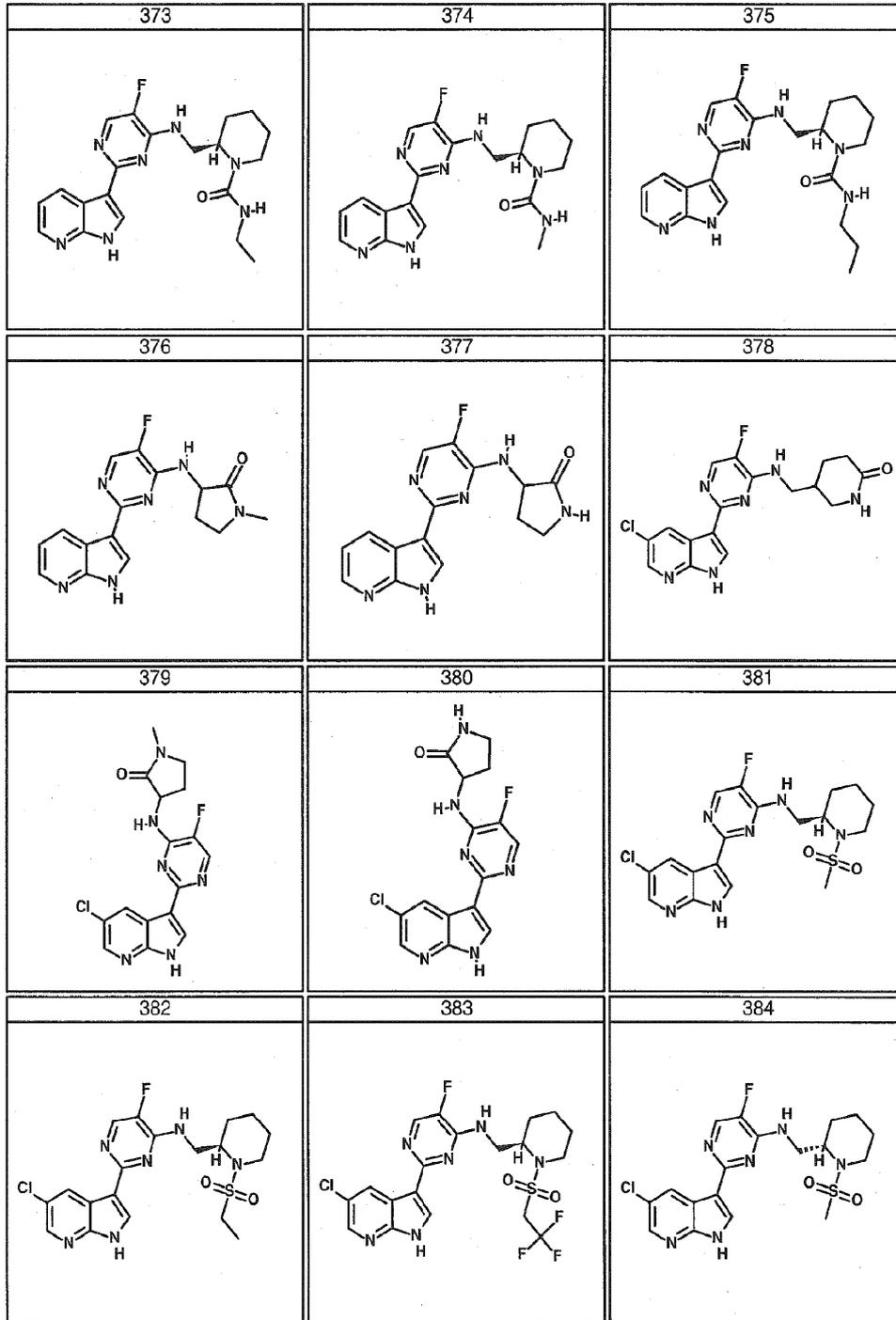


FIG. 3

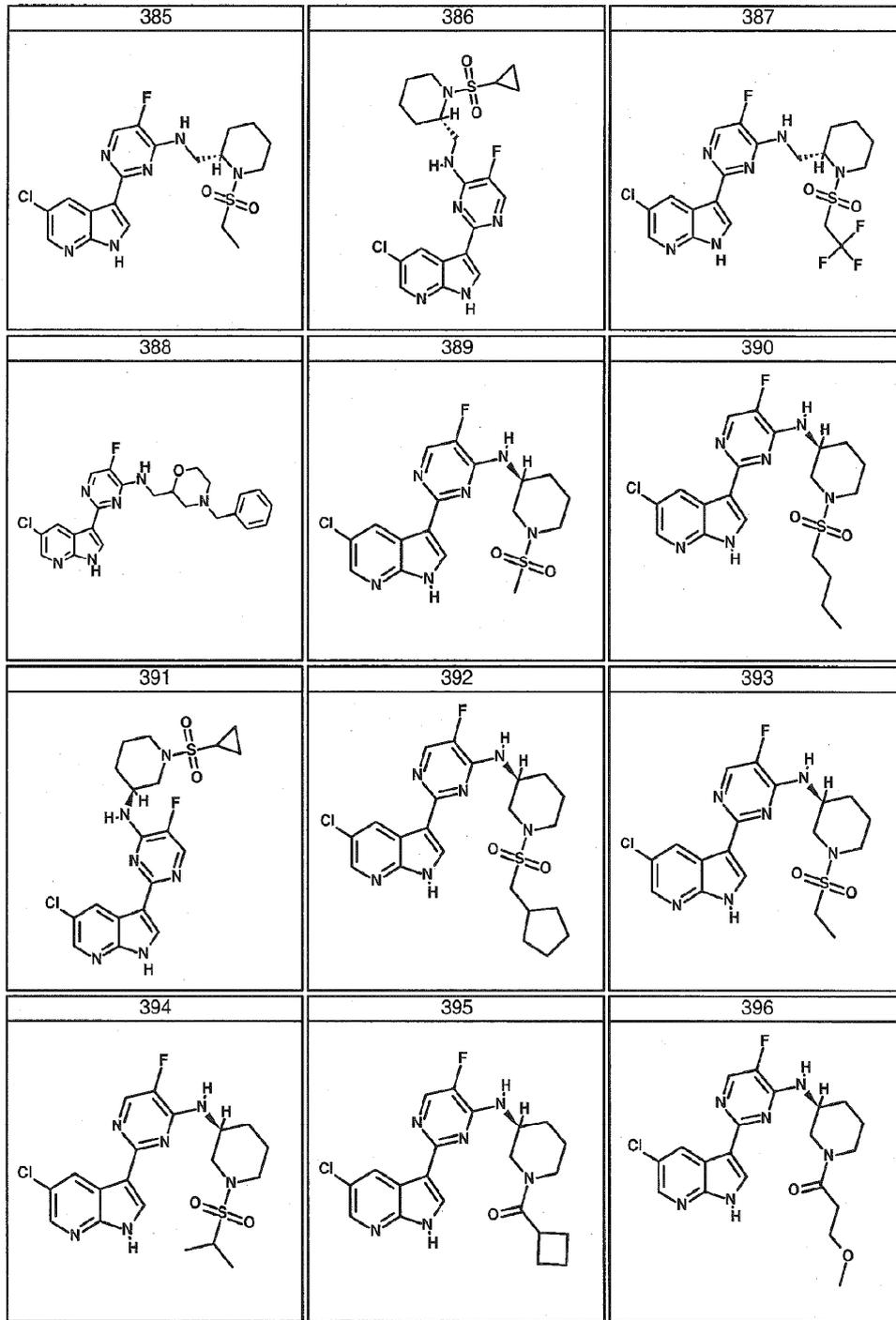


FIG. 3

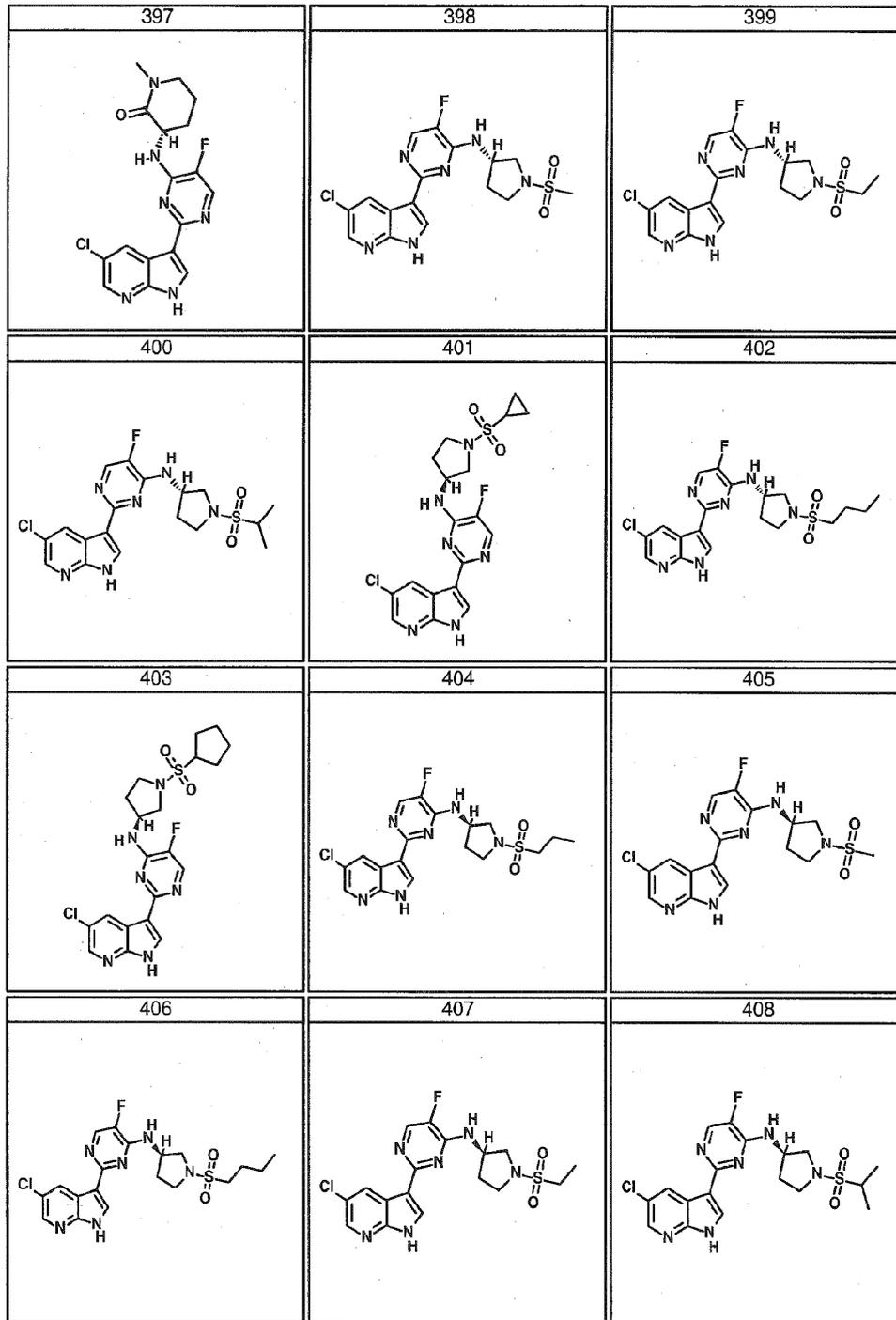


FIG. 3

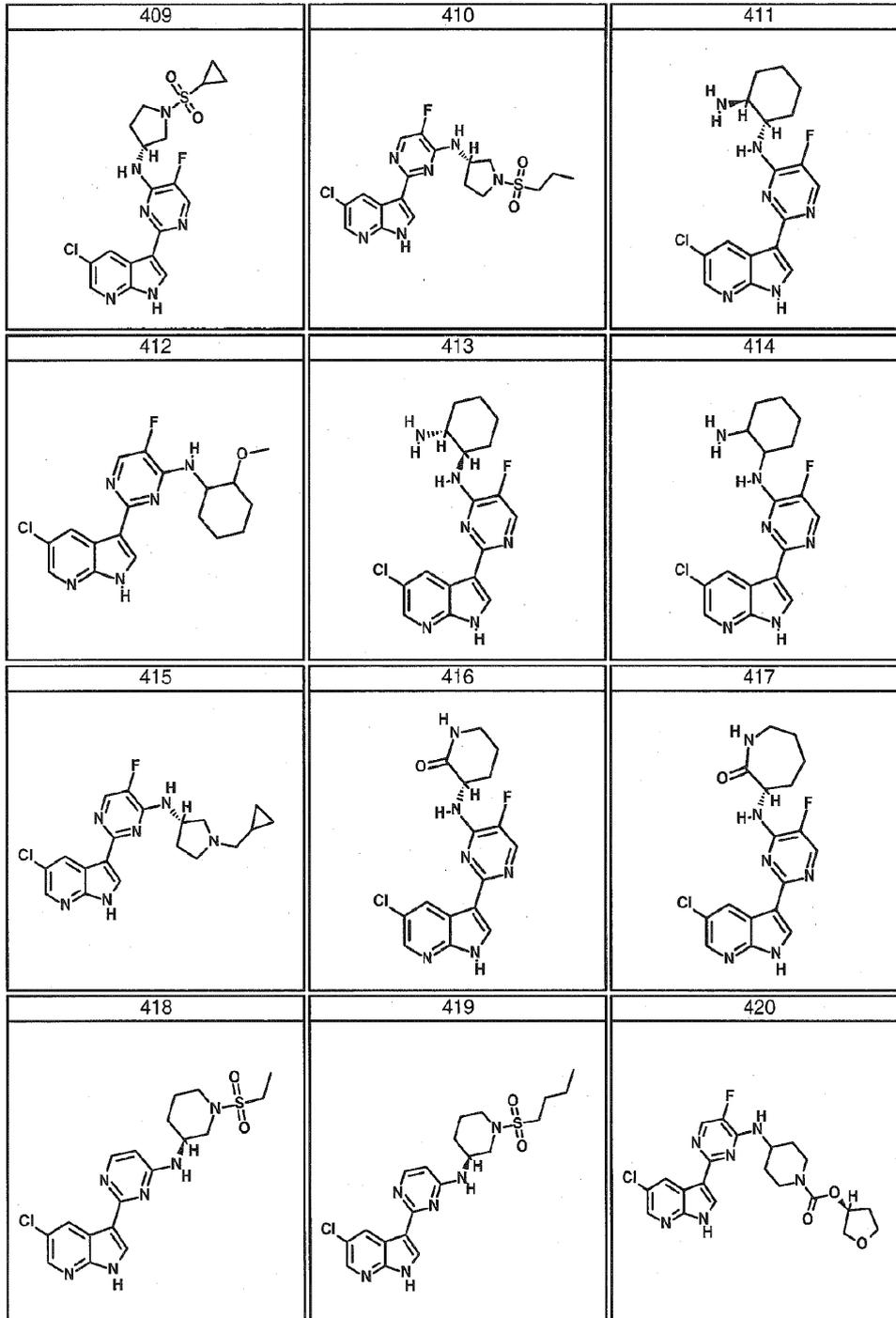


FIG. 3

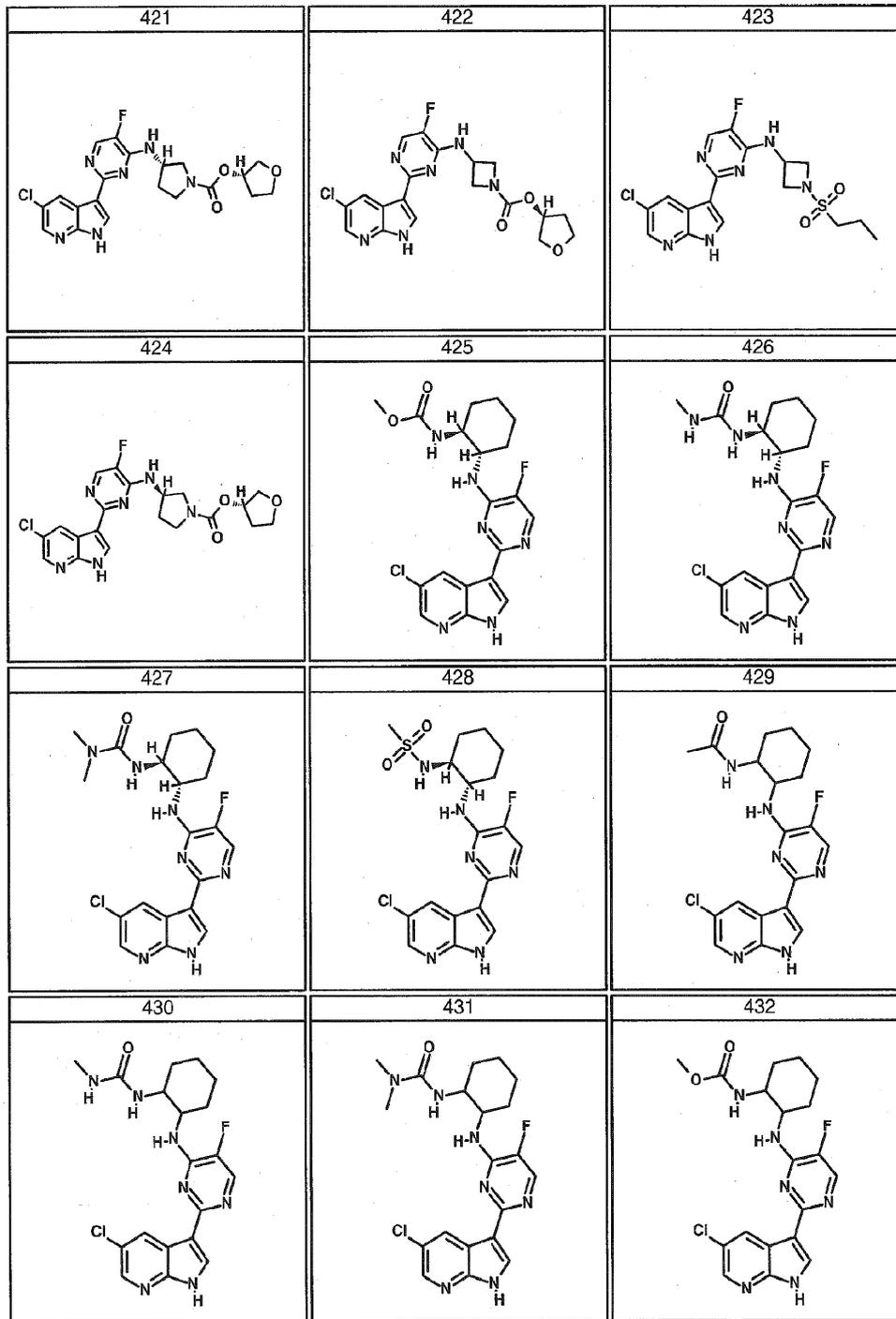


FIG. 3

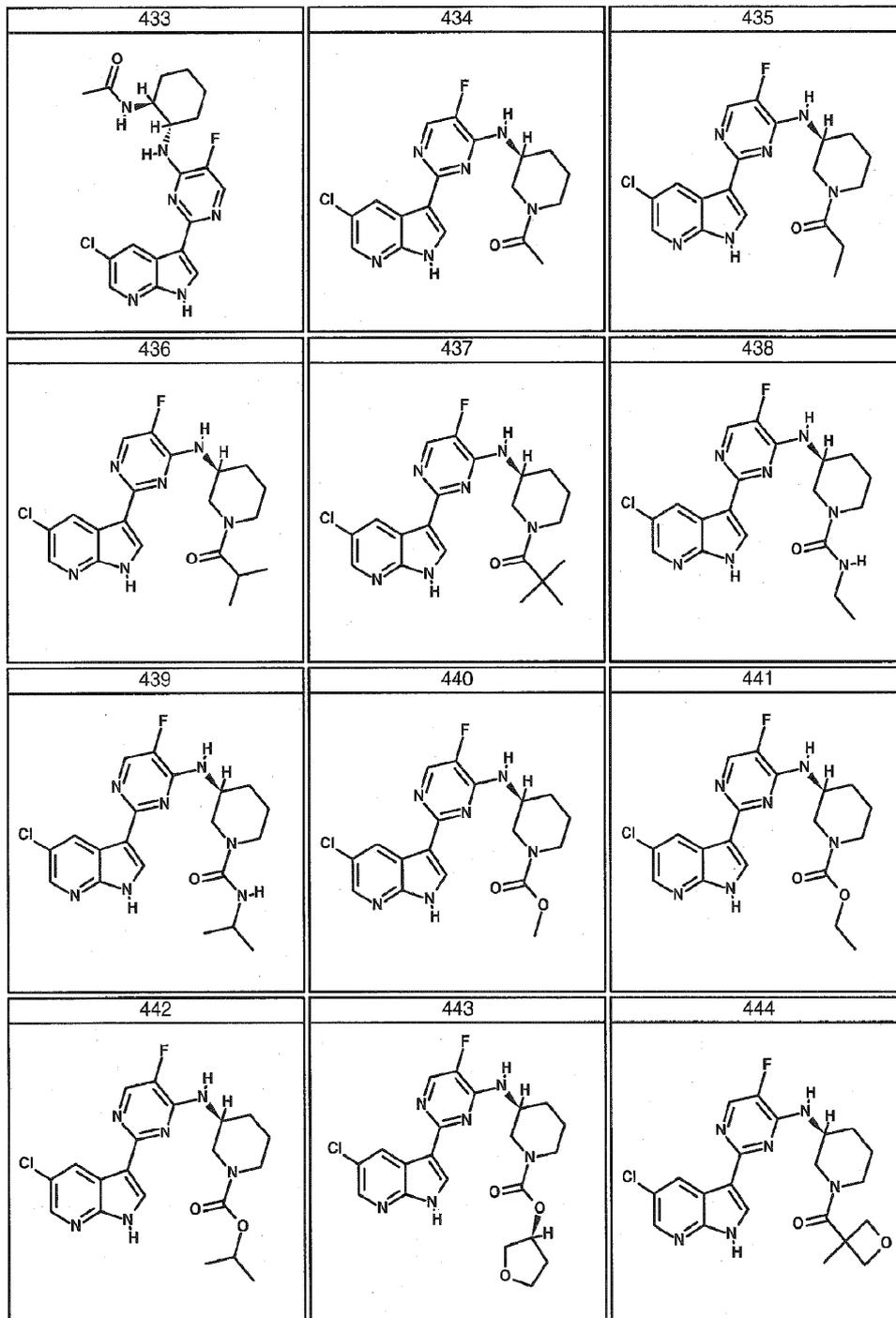


FIG. 3

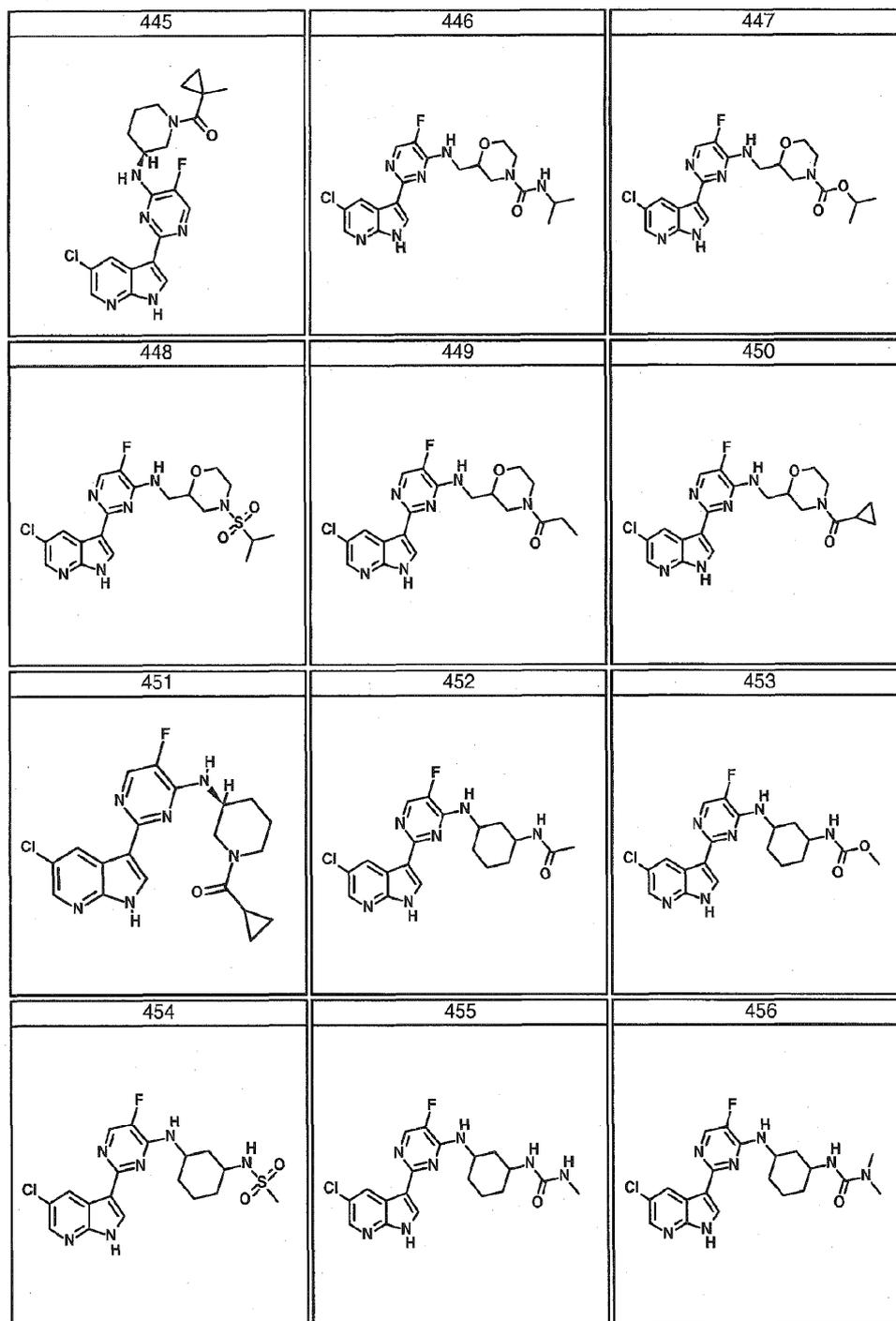


FIG. 3

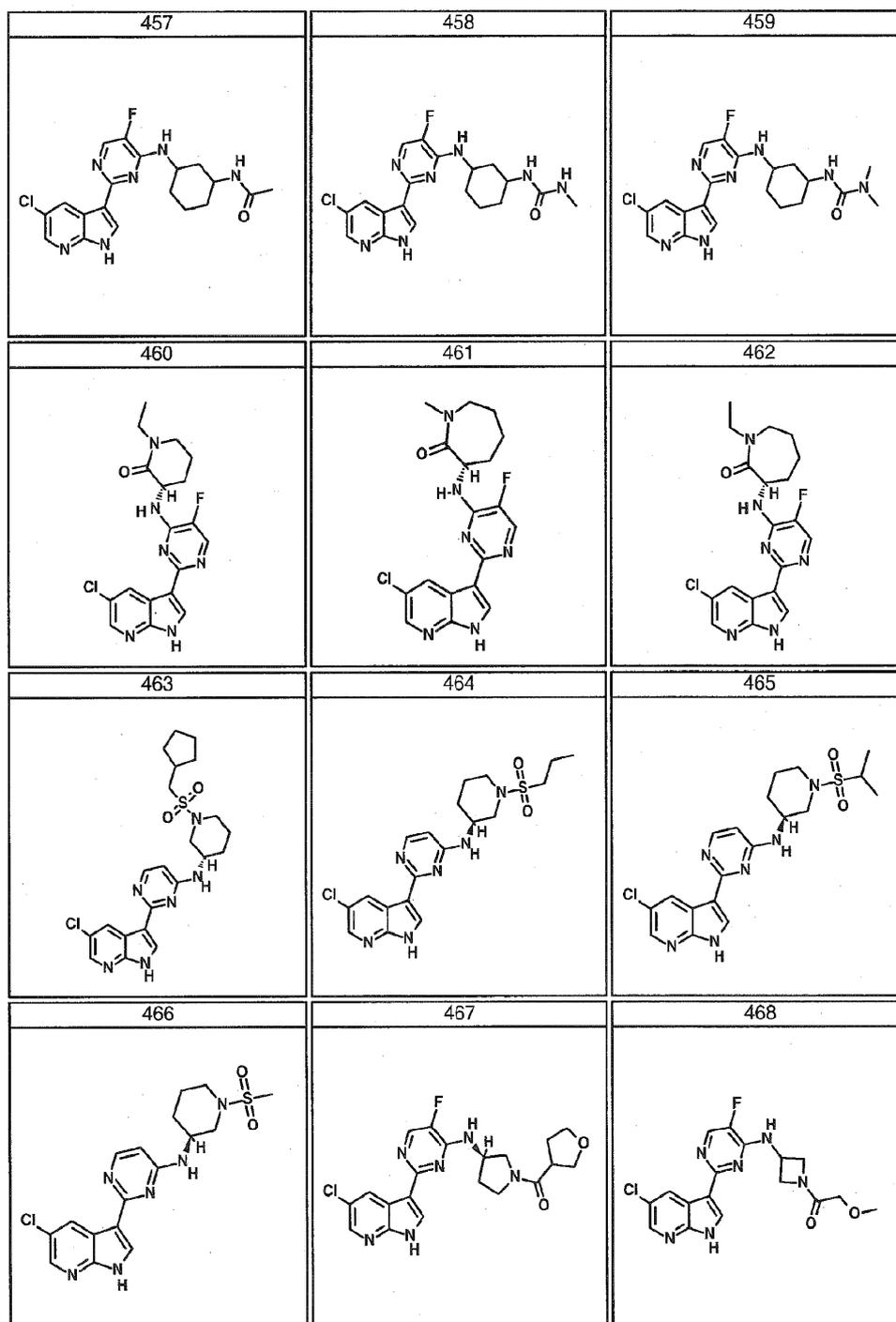


FIG. 3

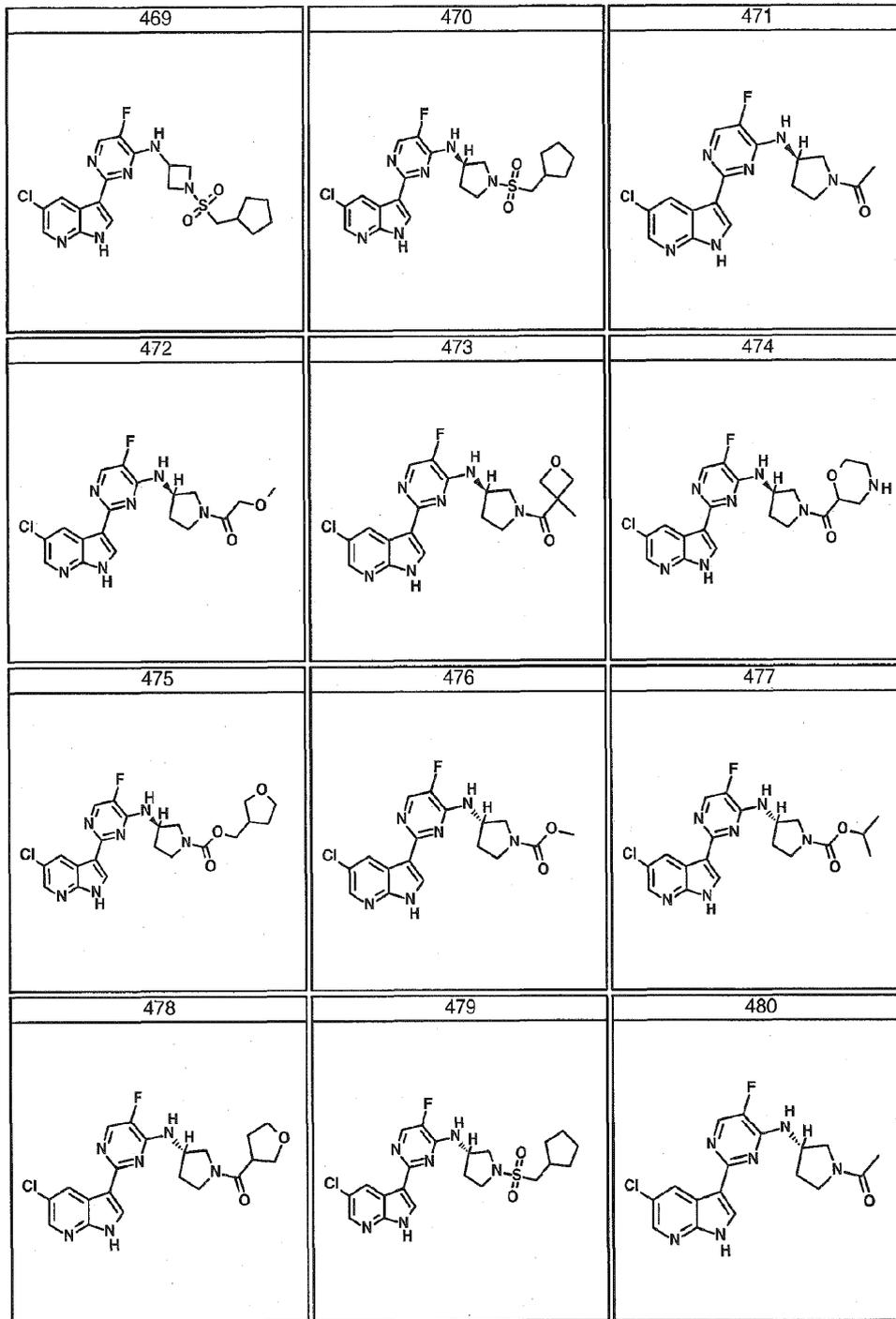


FIG. 3

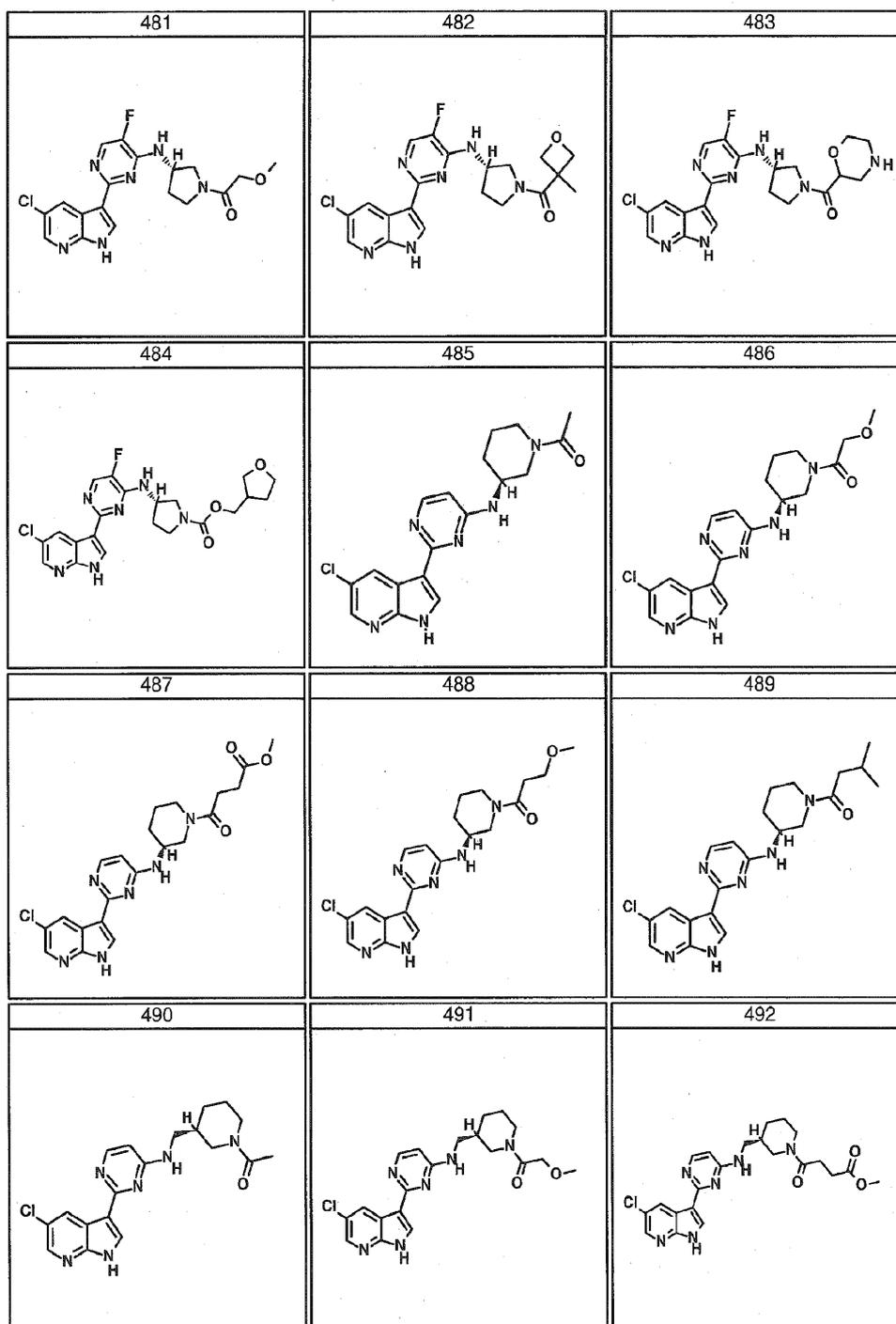


FIG. 3

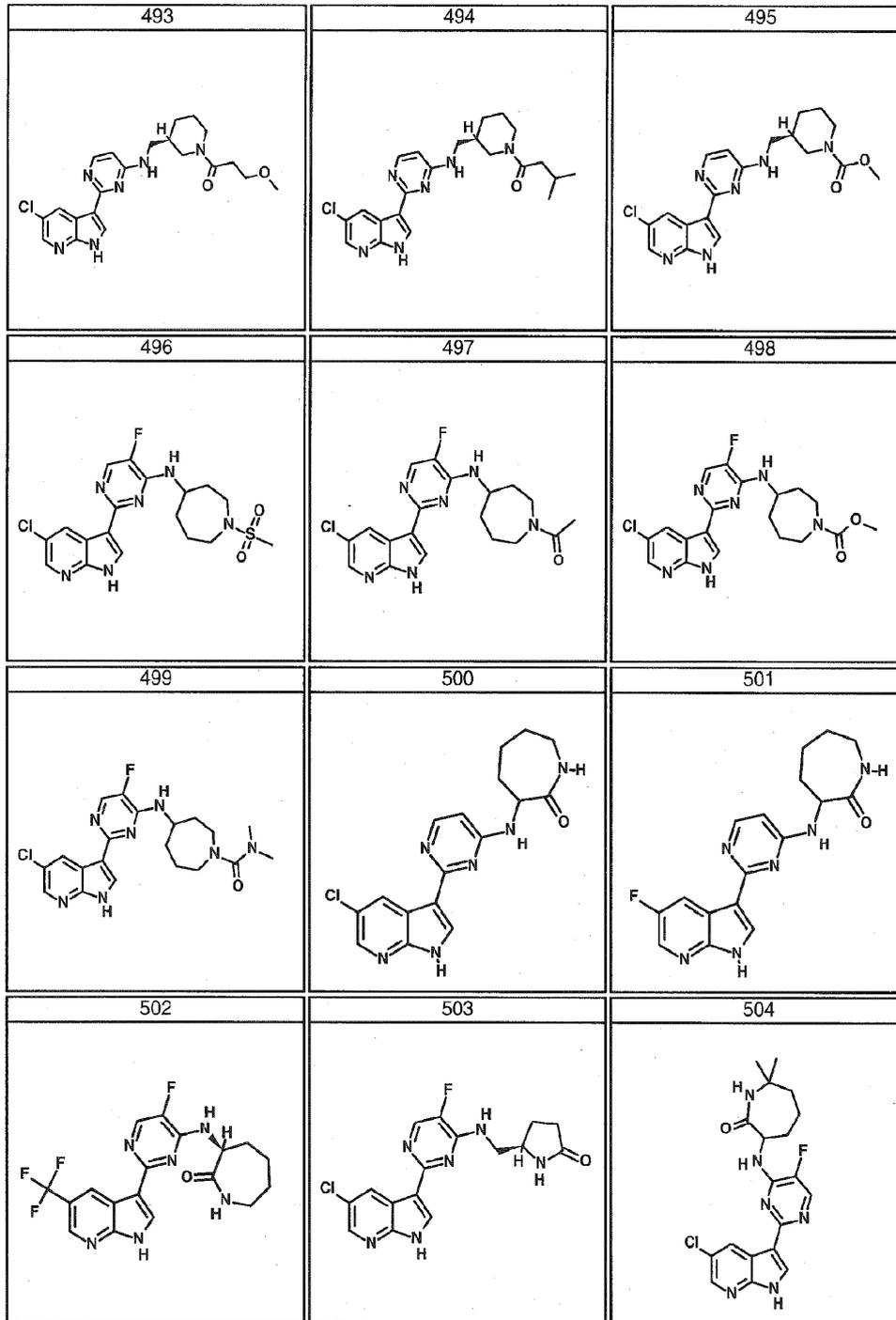


FIG. 3

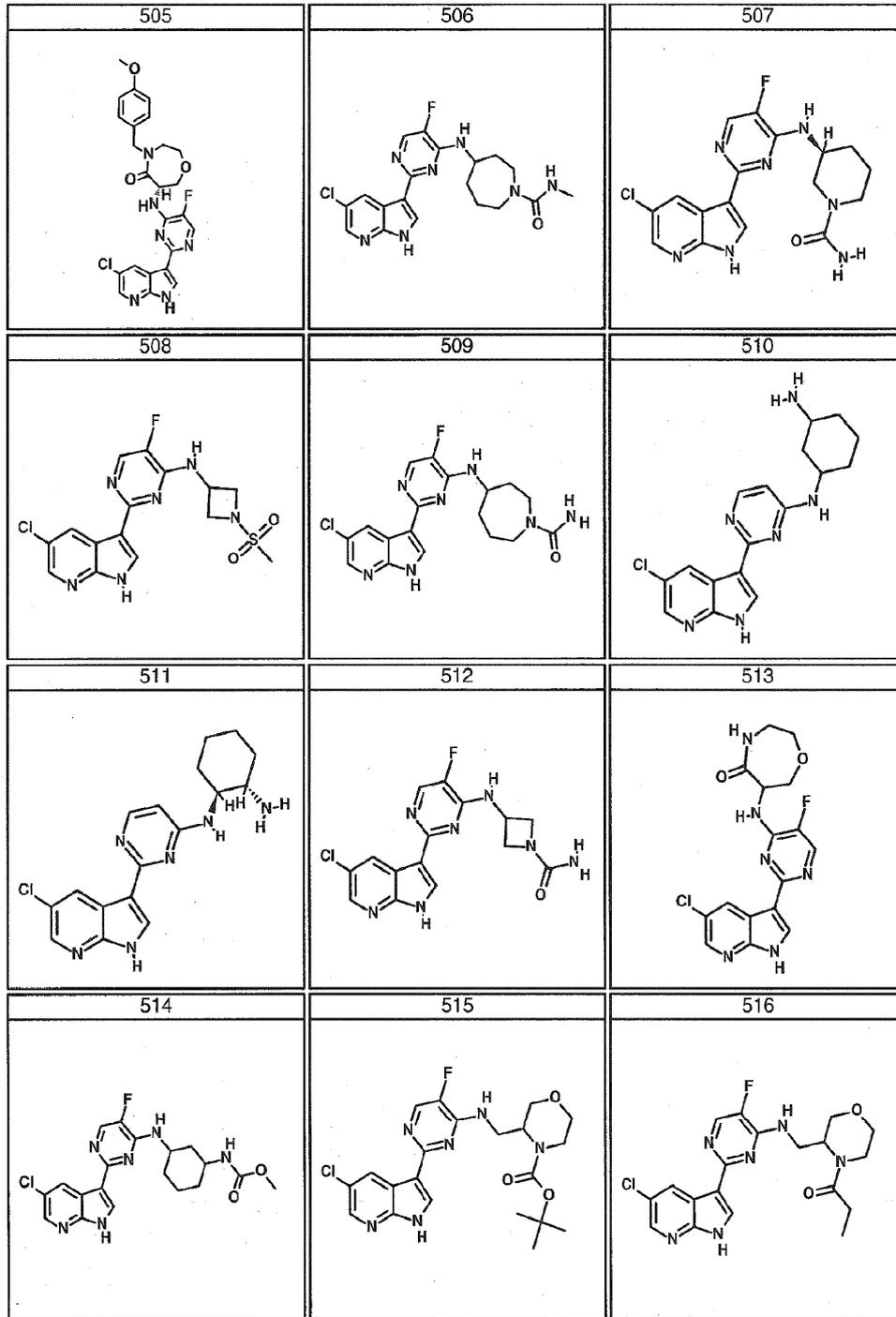


FIG. 3

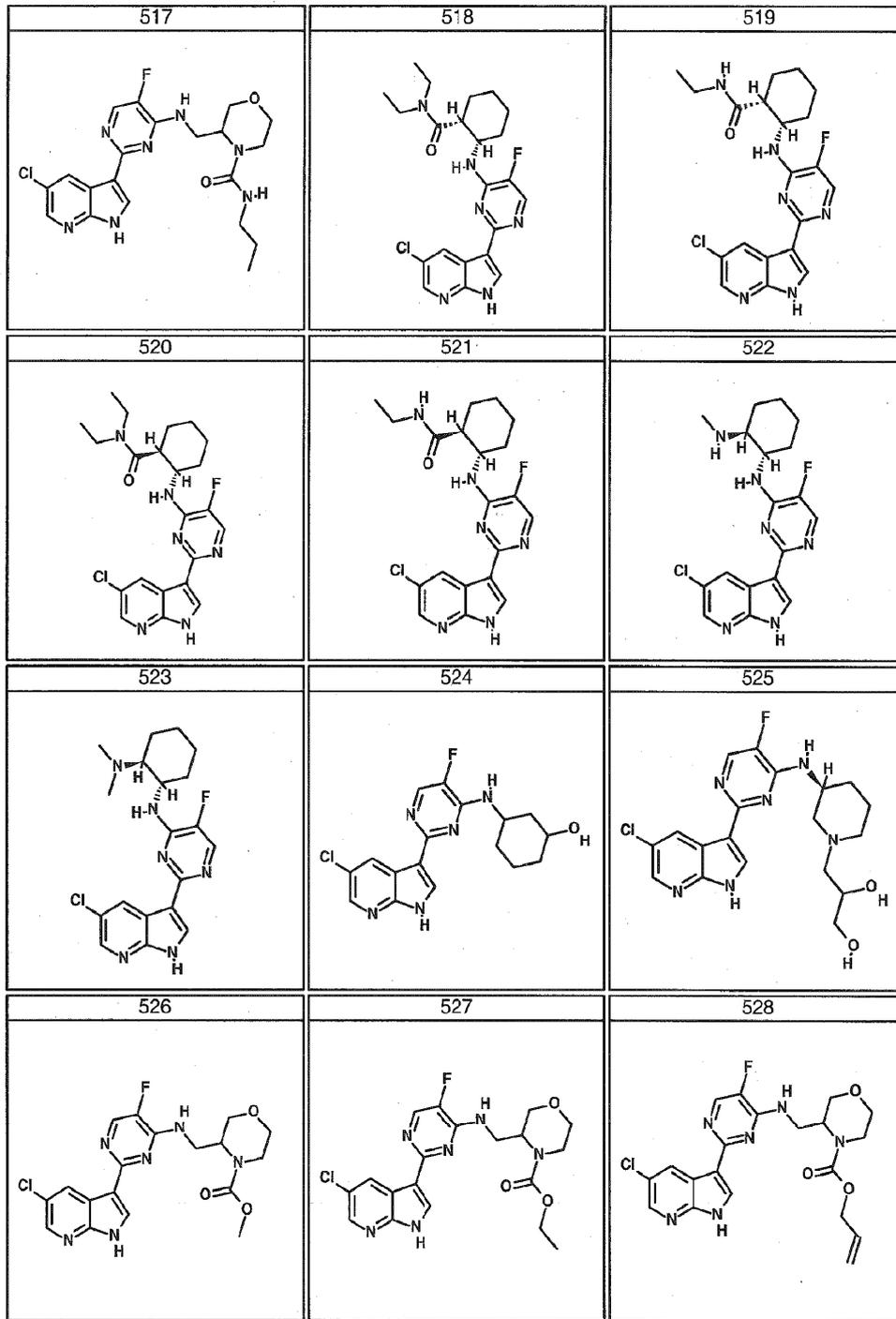


FIG. 3

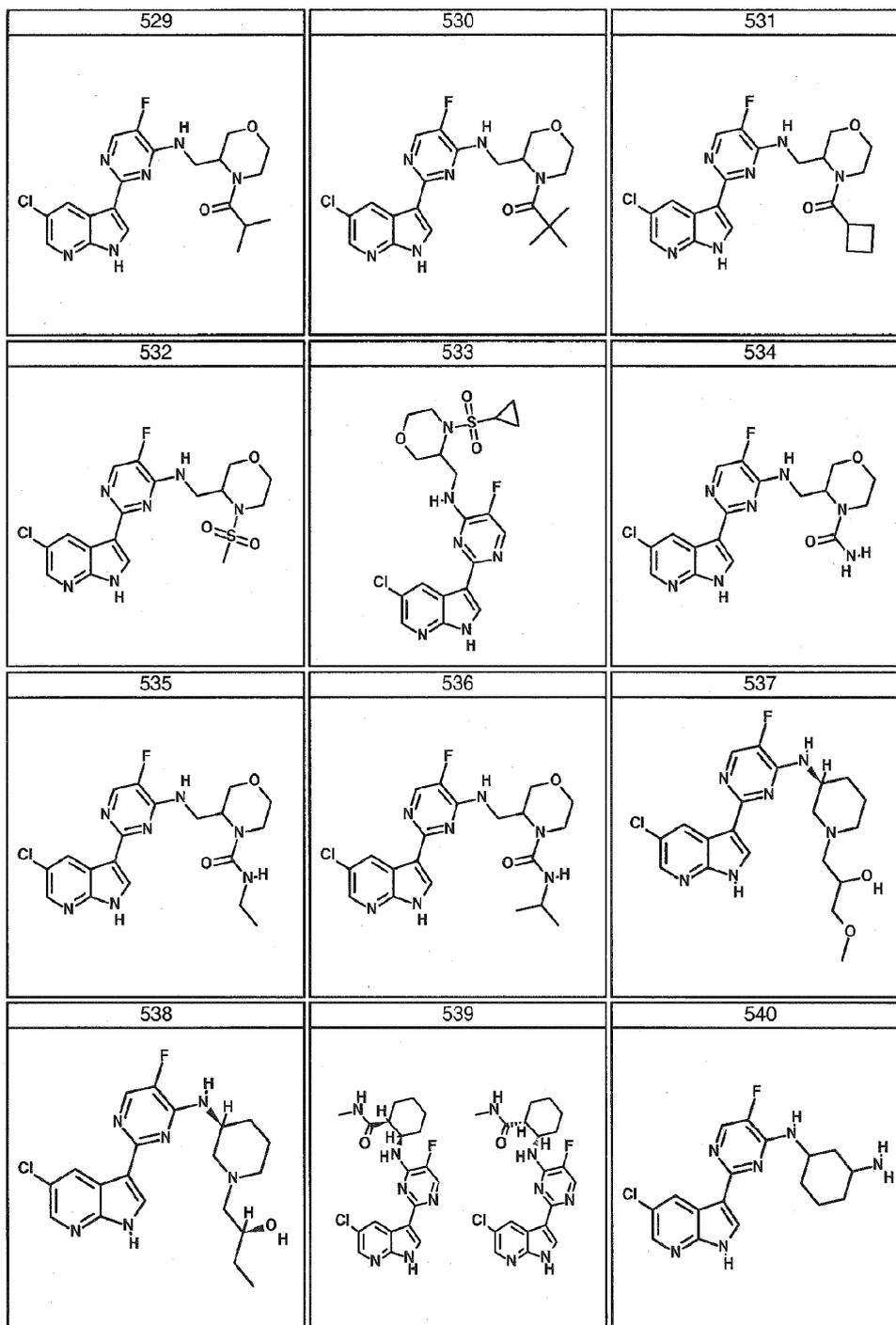


FIG. 3

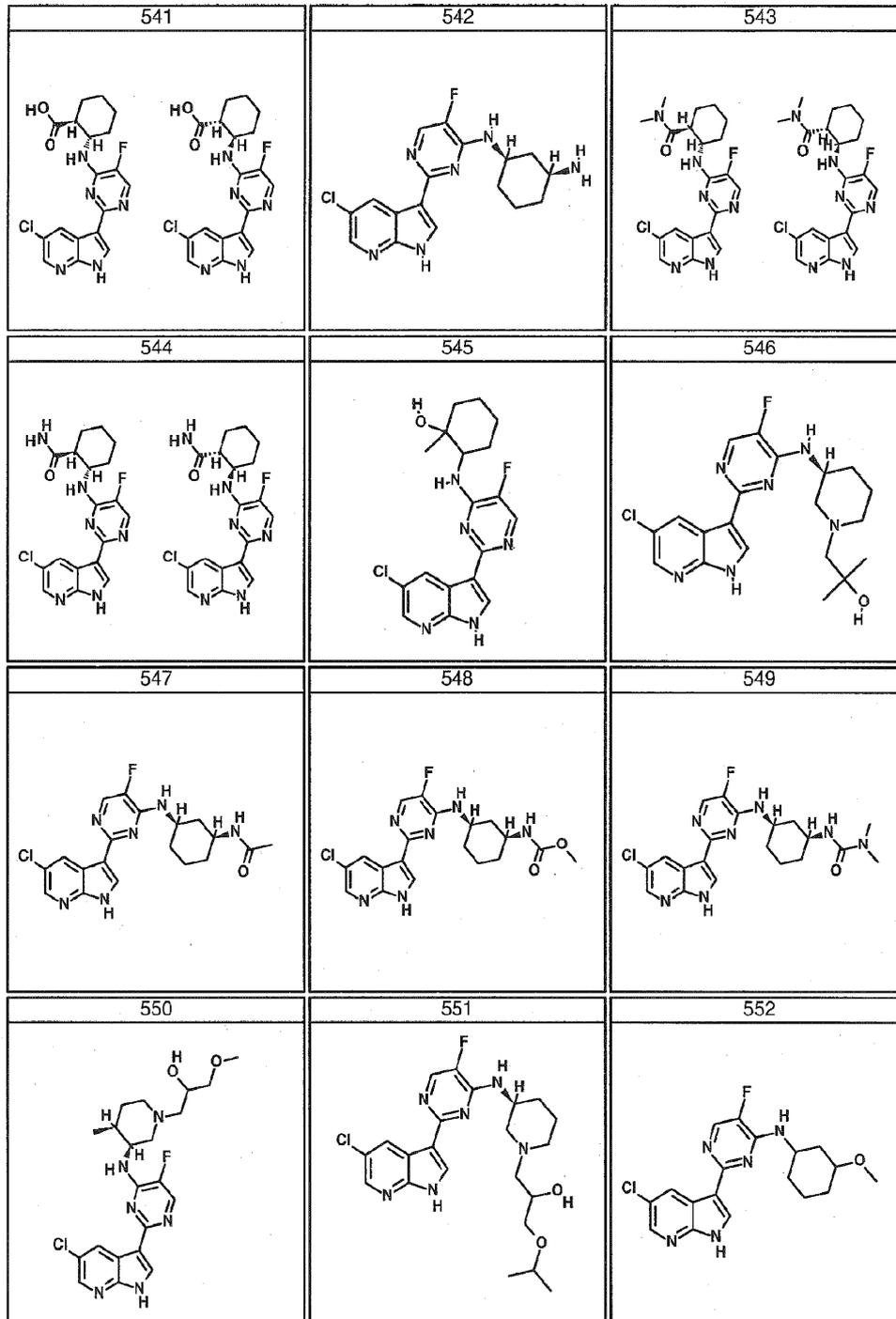


FIG. 3

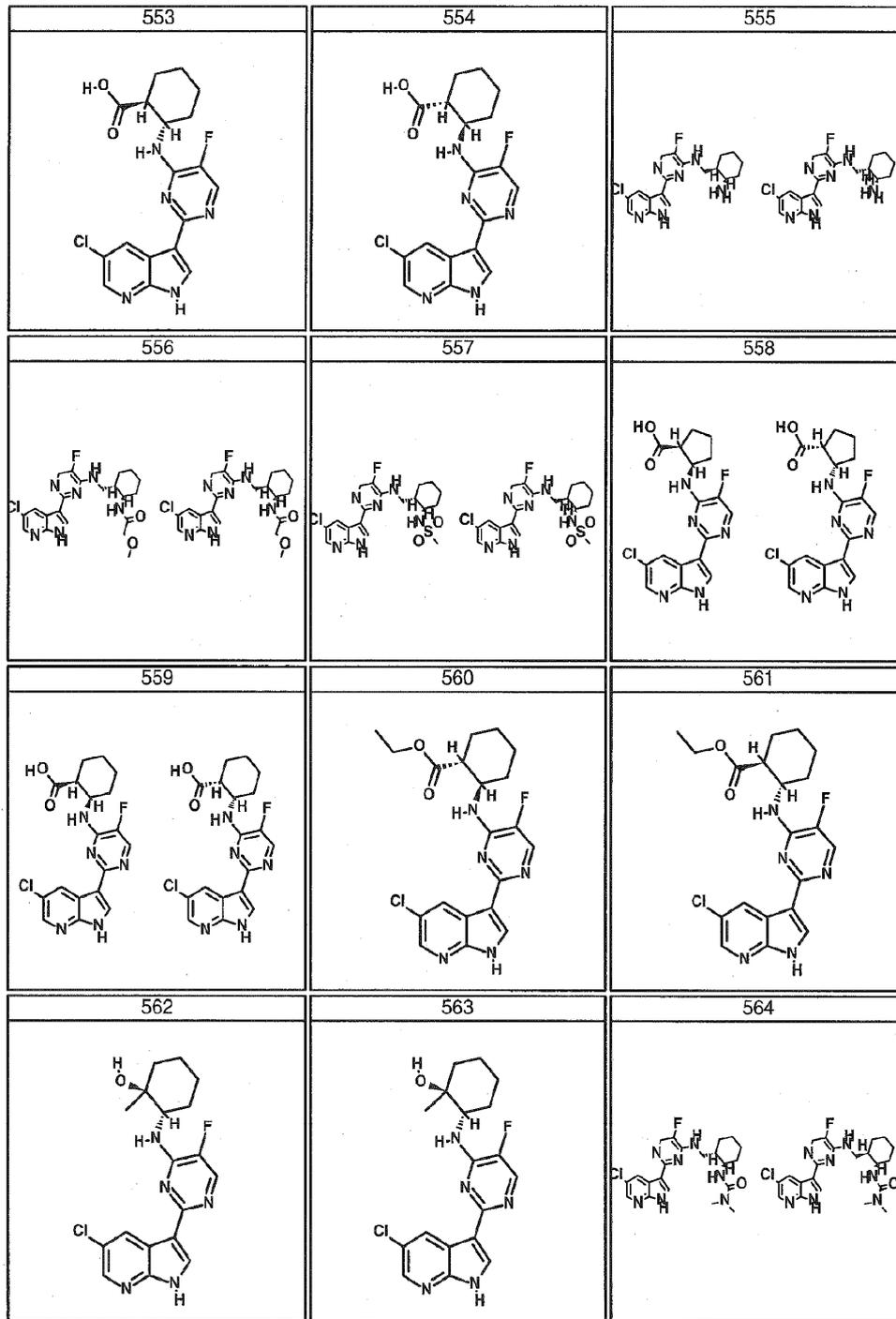


FIG. 3

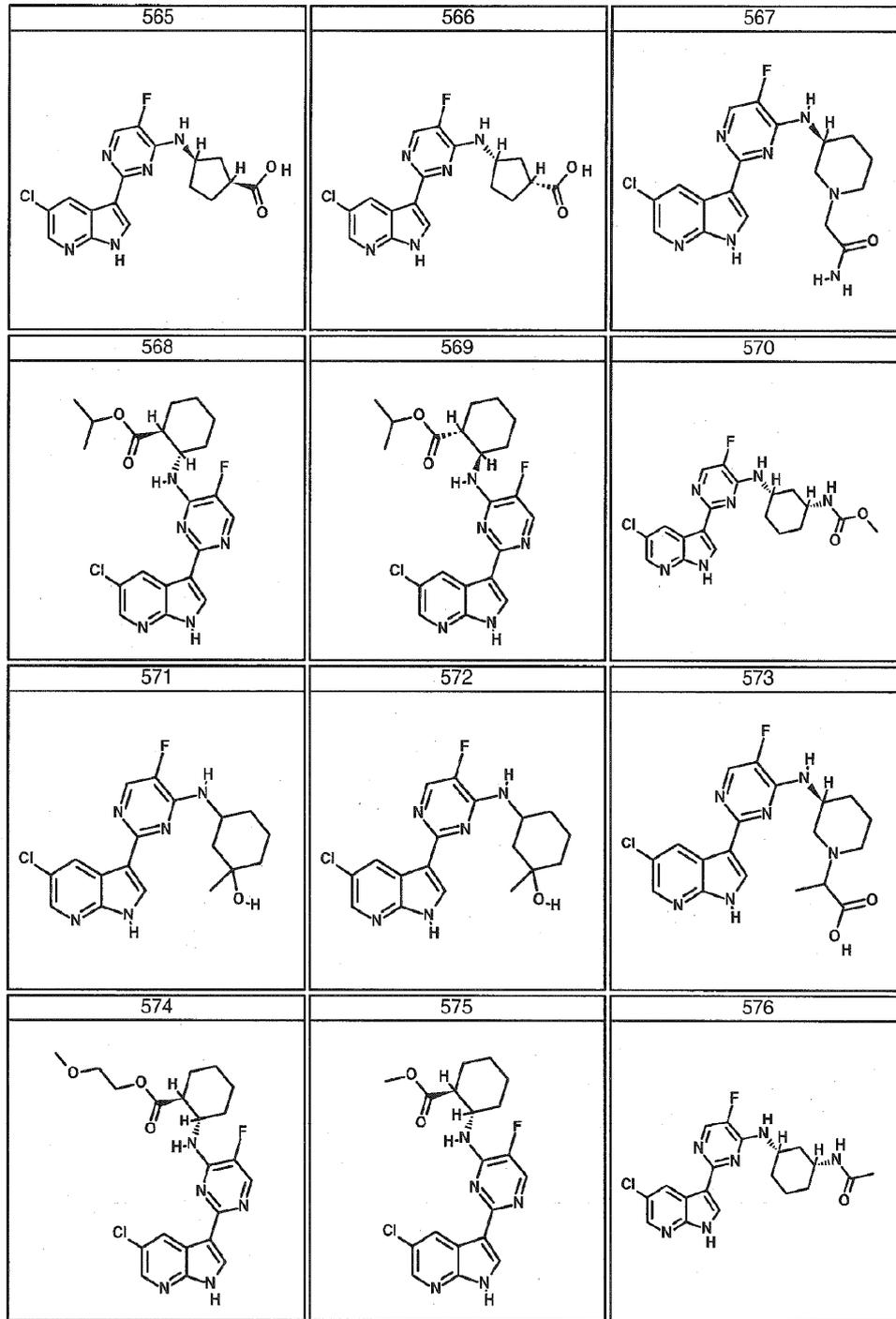


FIG. 3

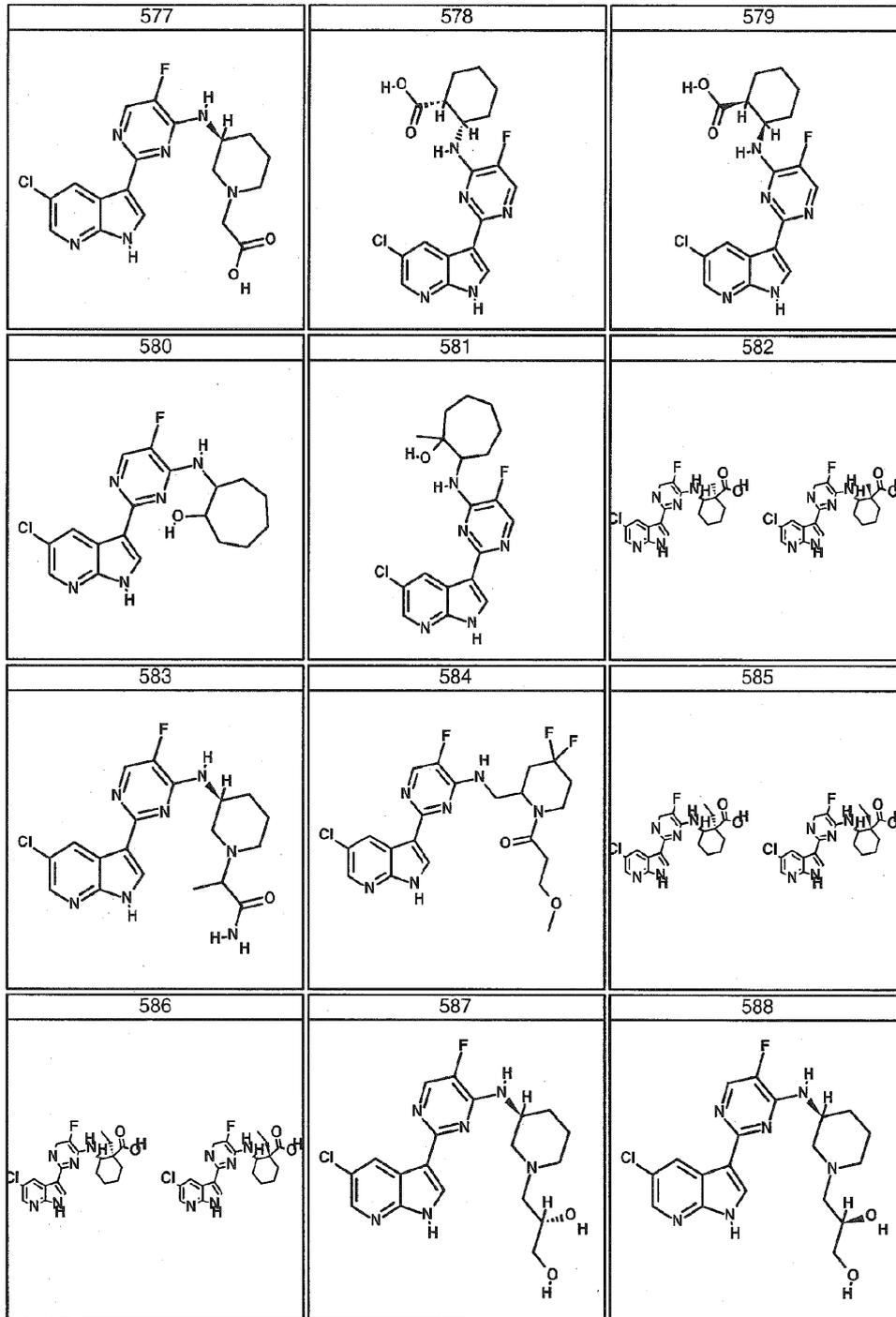


FIG. 3

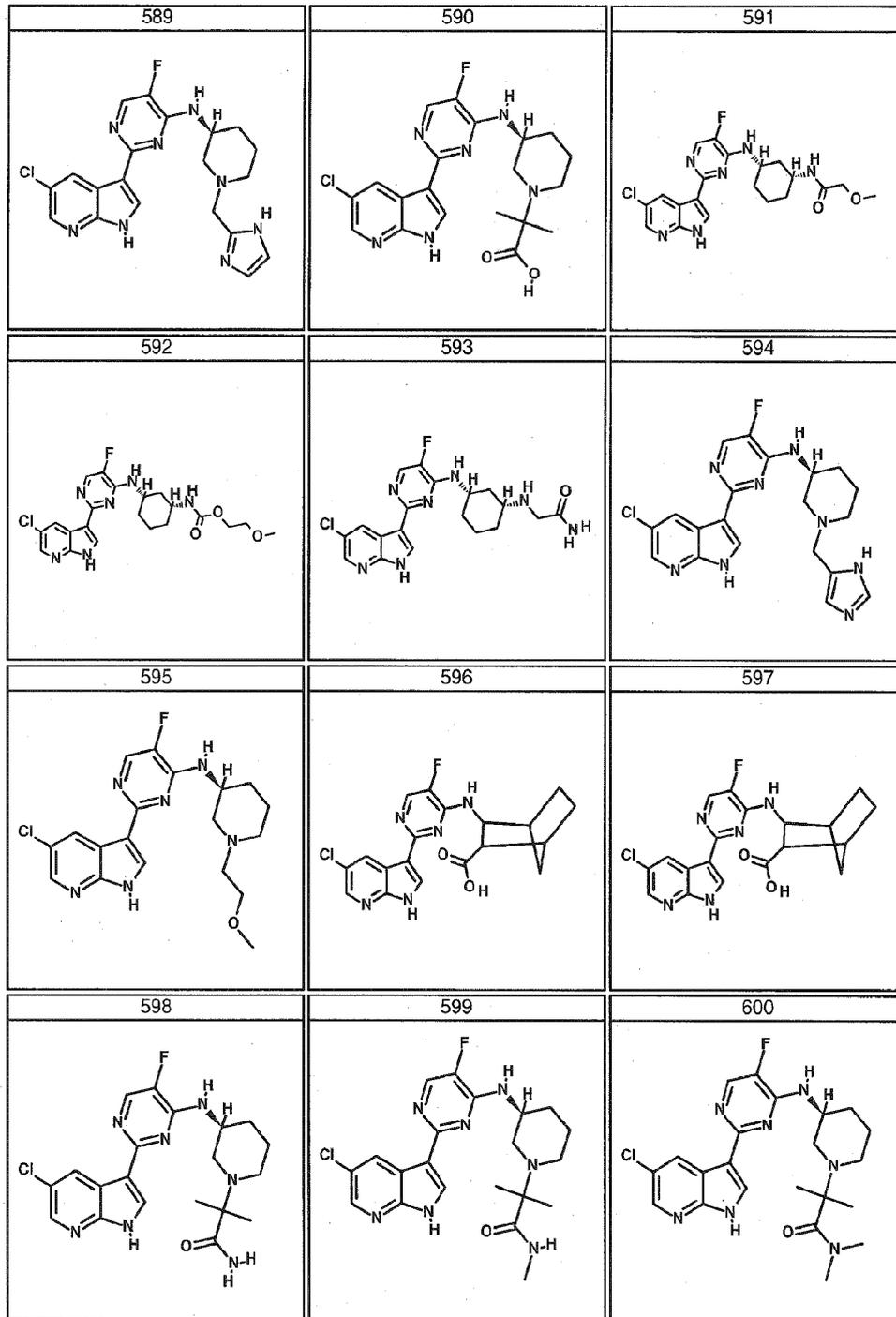


FIG. 3

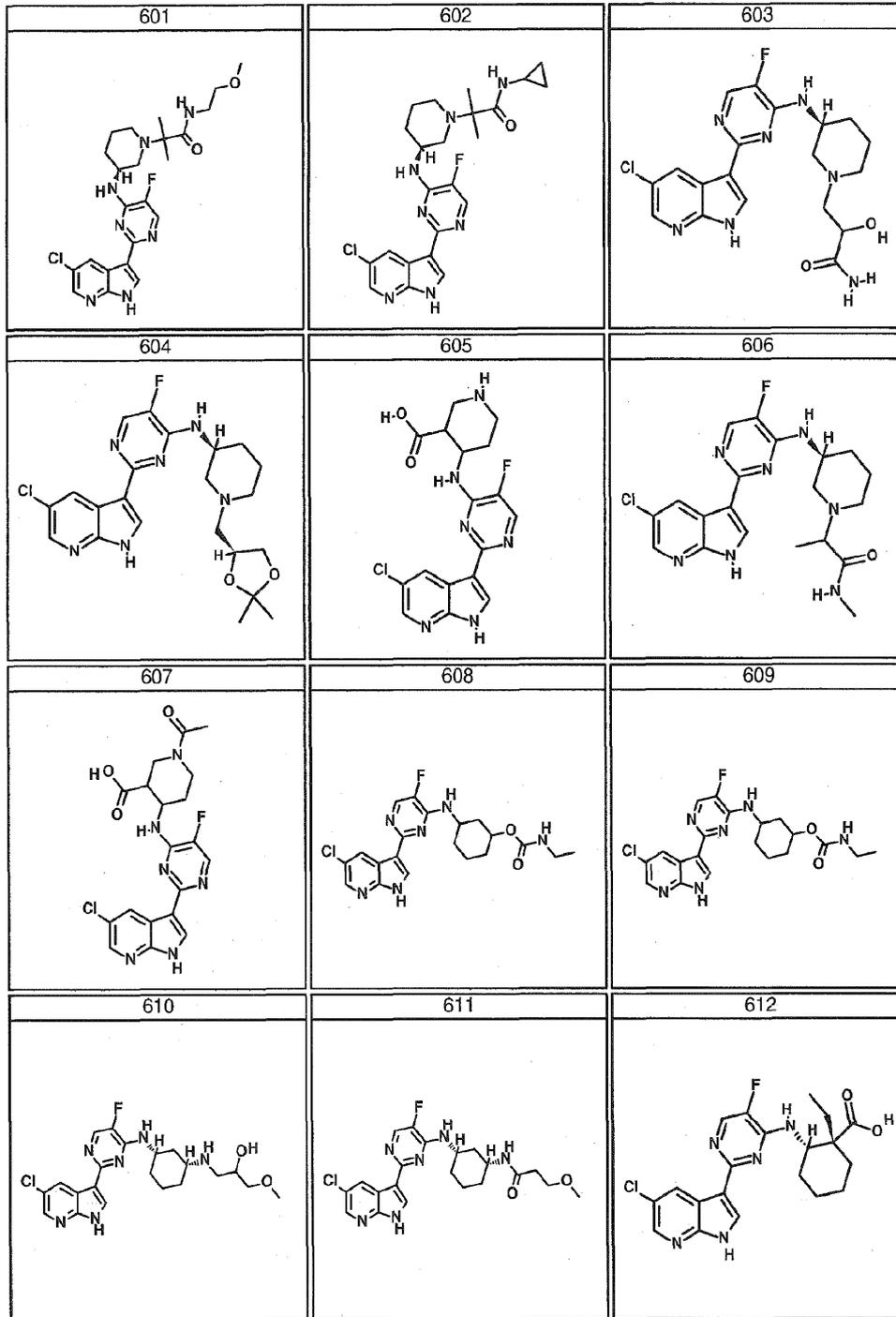


FIG. 3

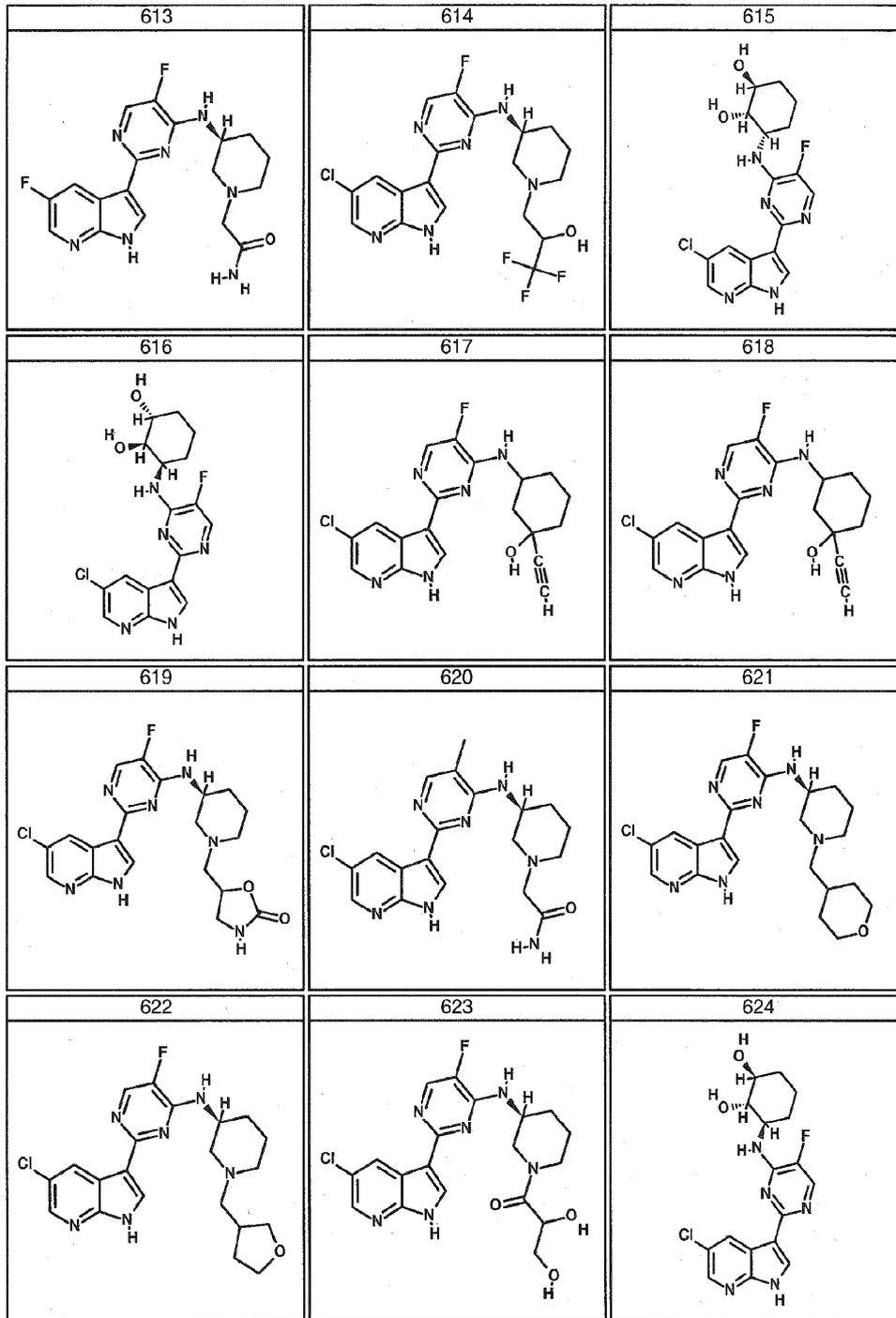


FIG. 3

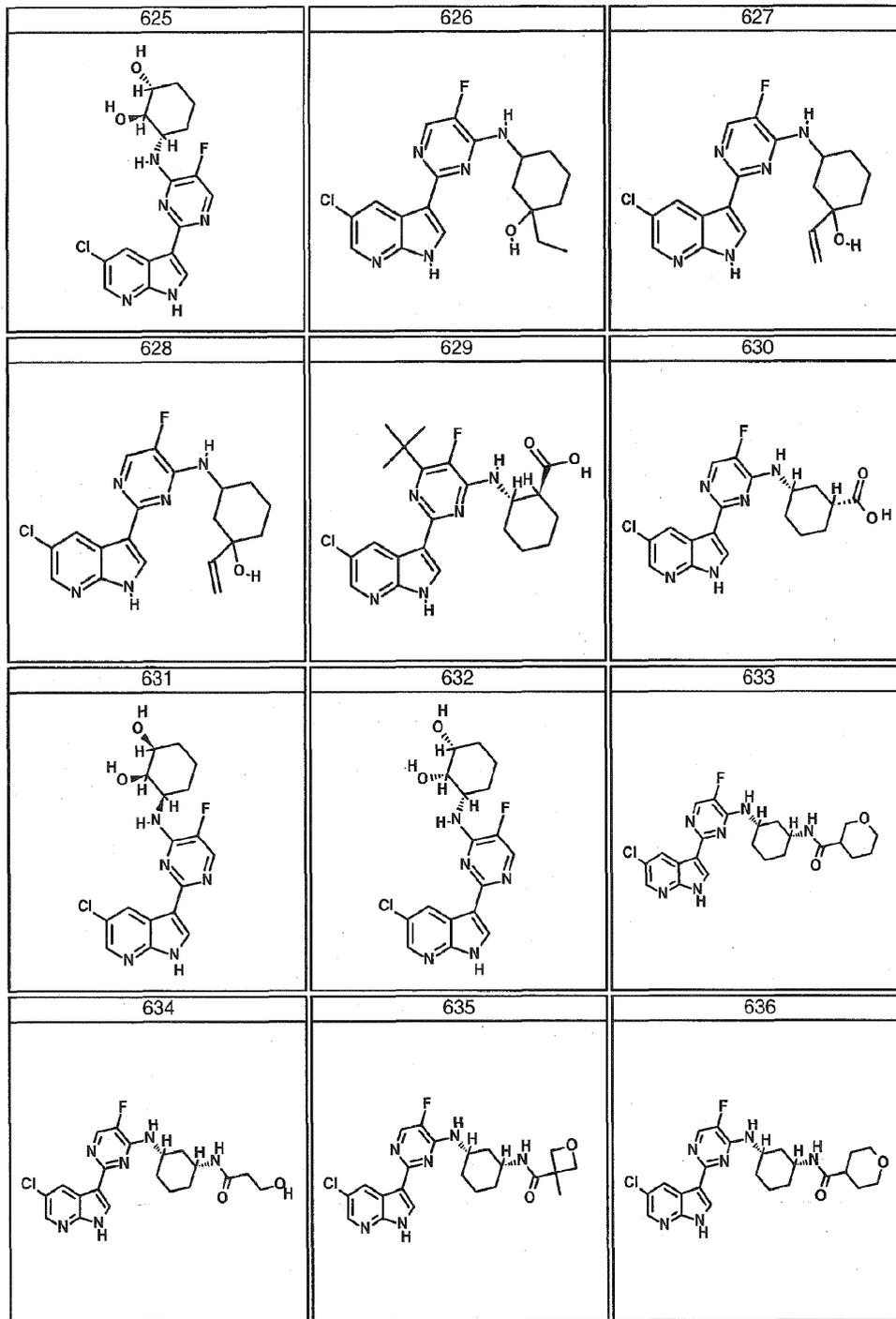


FIG. 3

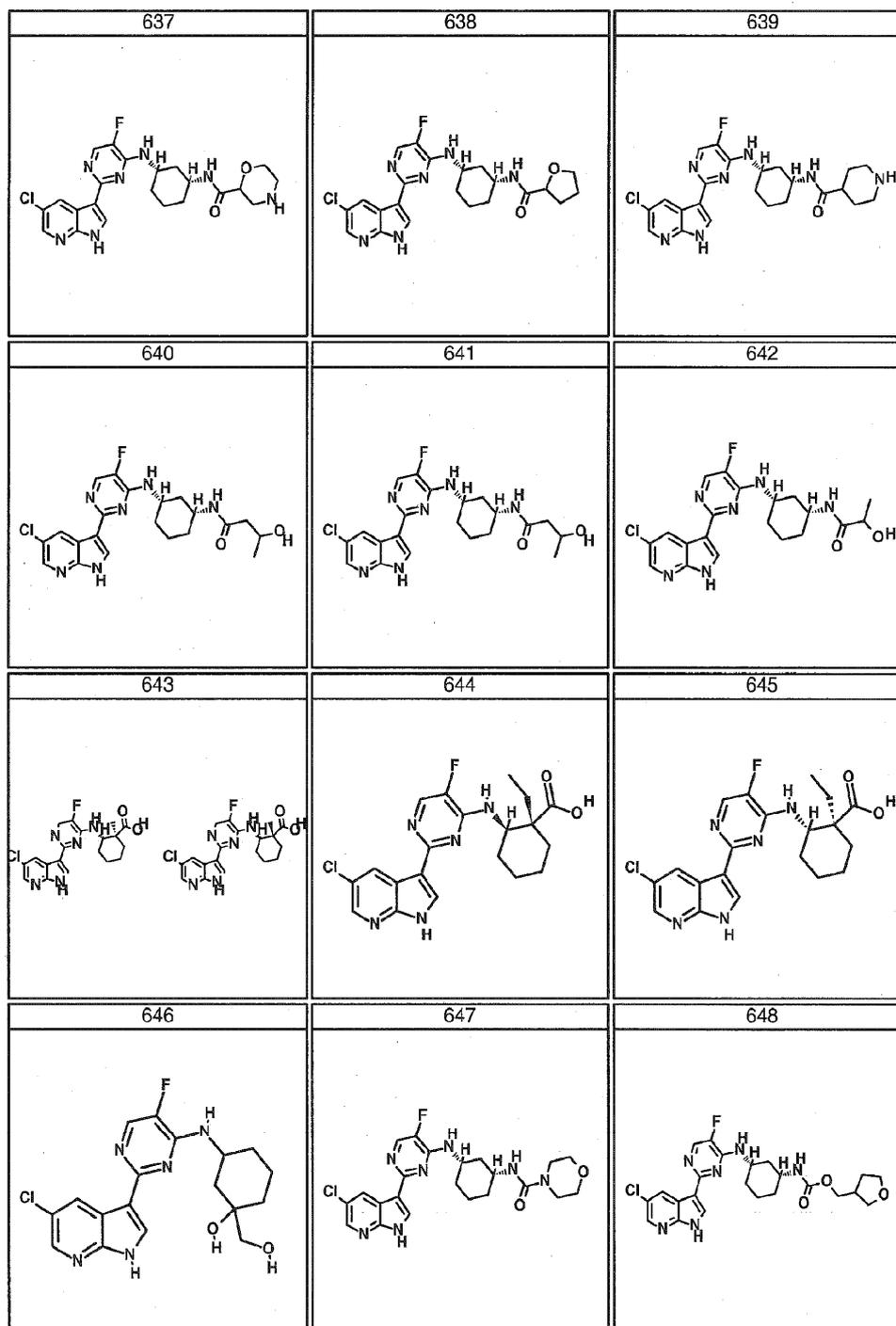


FIG. 3

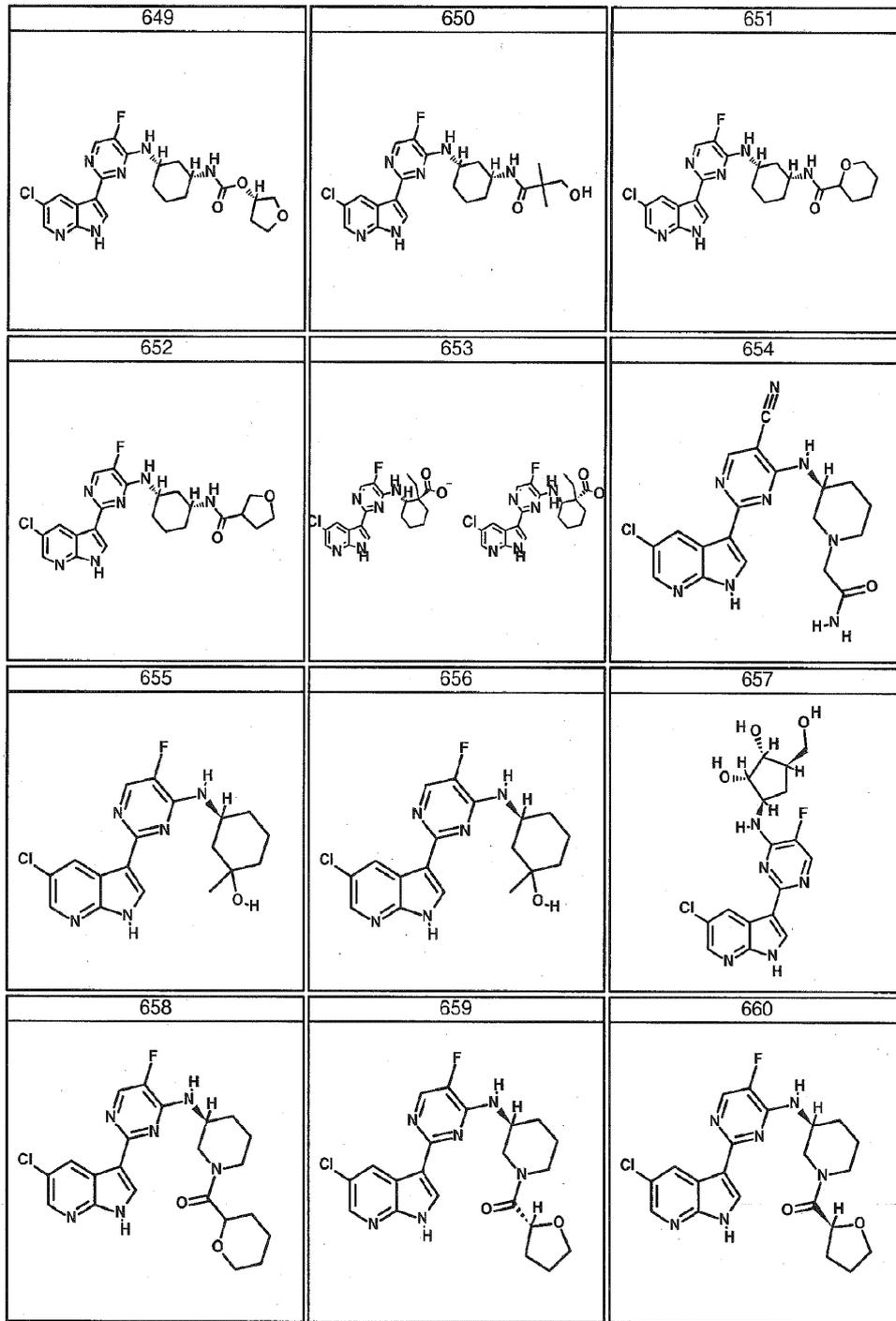


FIG. 3

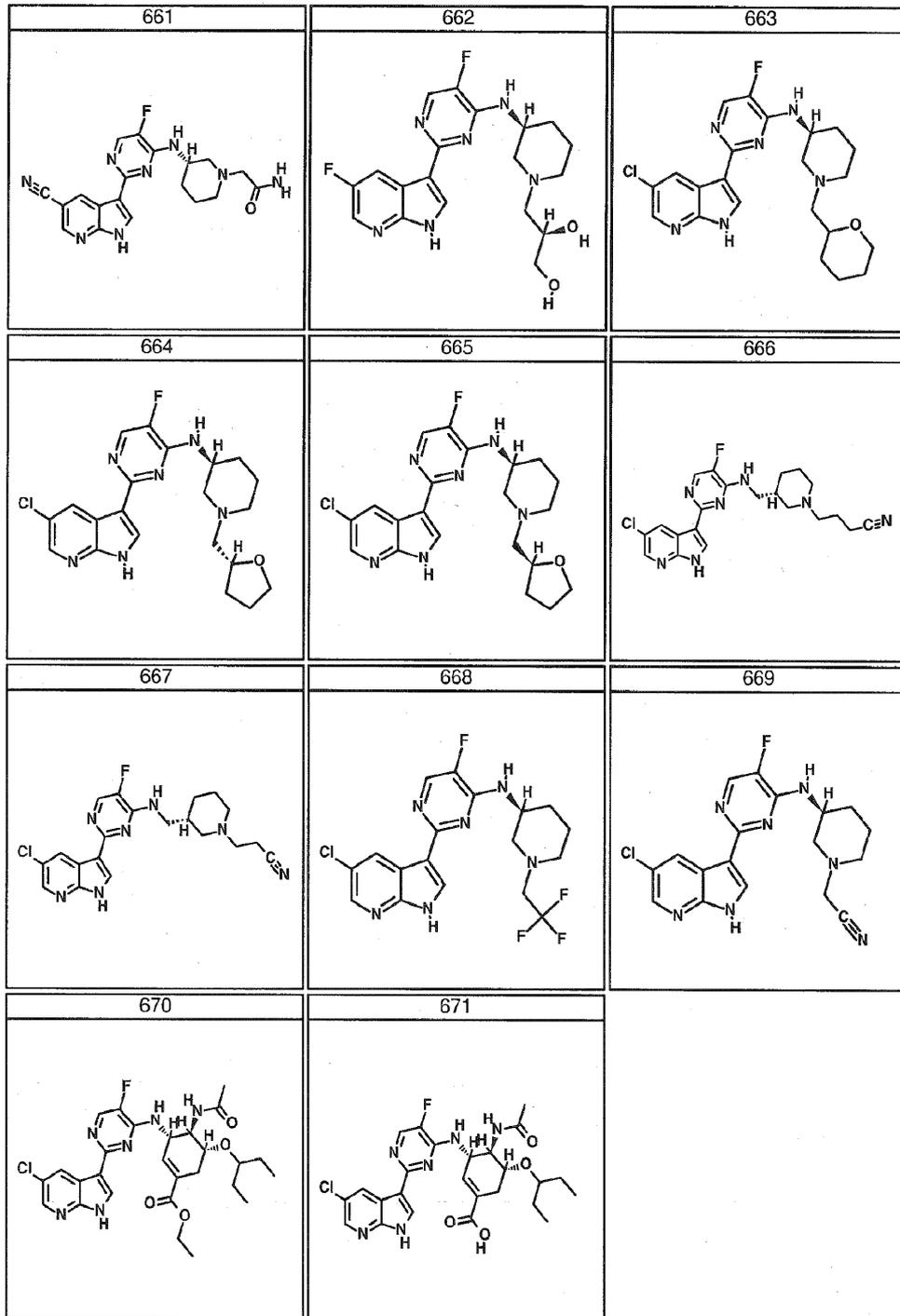


FIG. 3

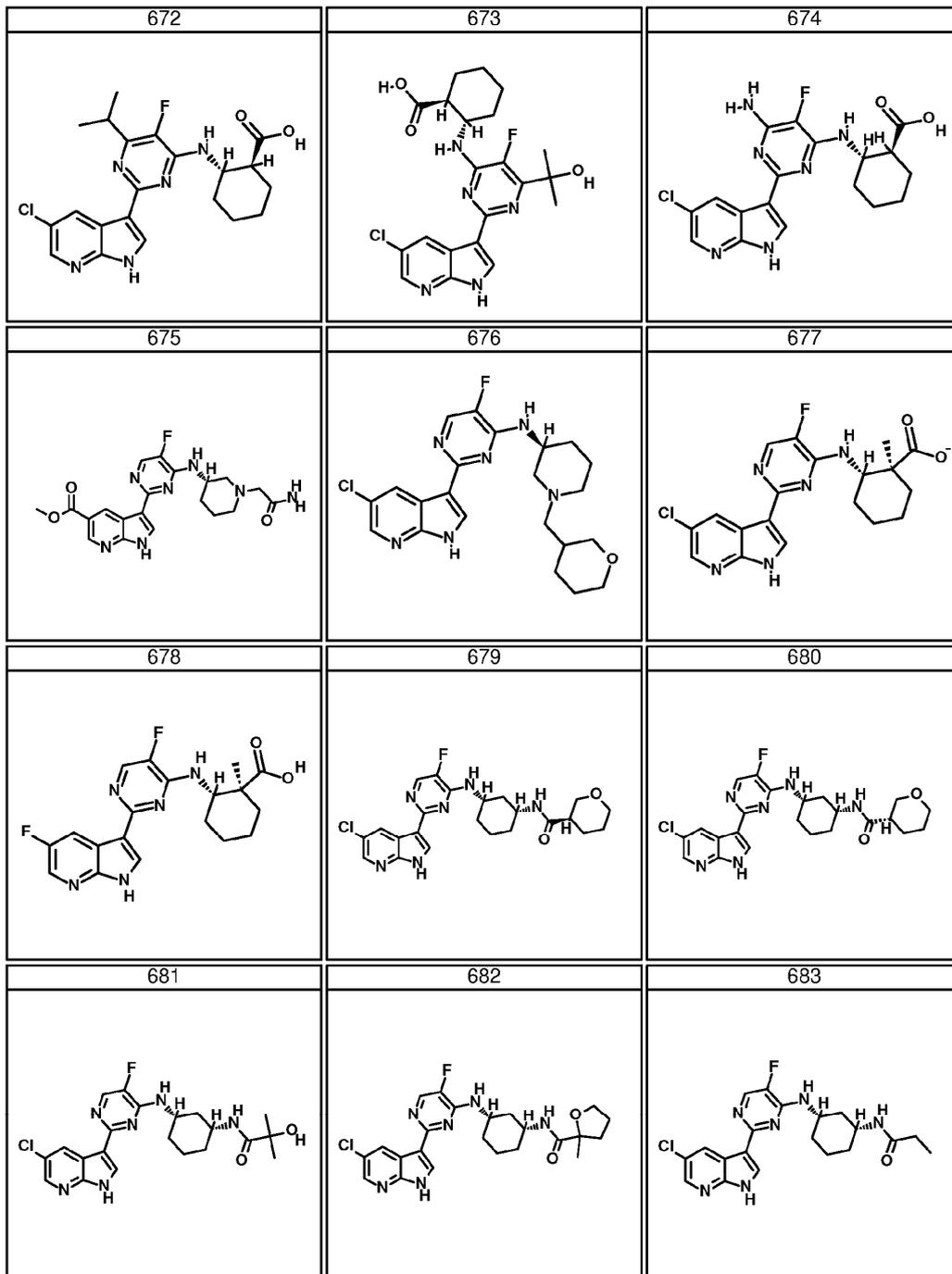


FIG. 4

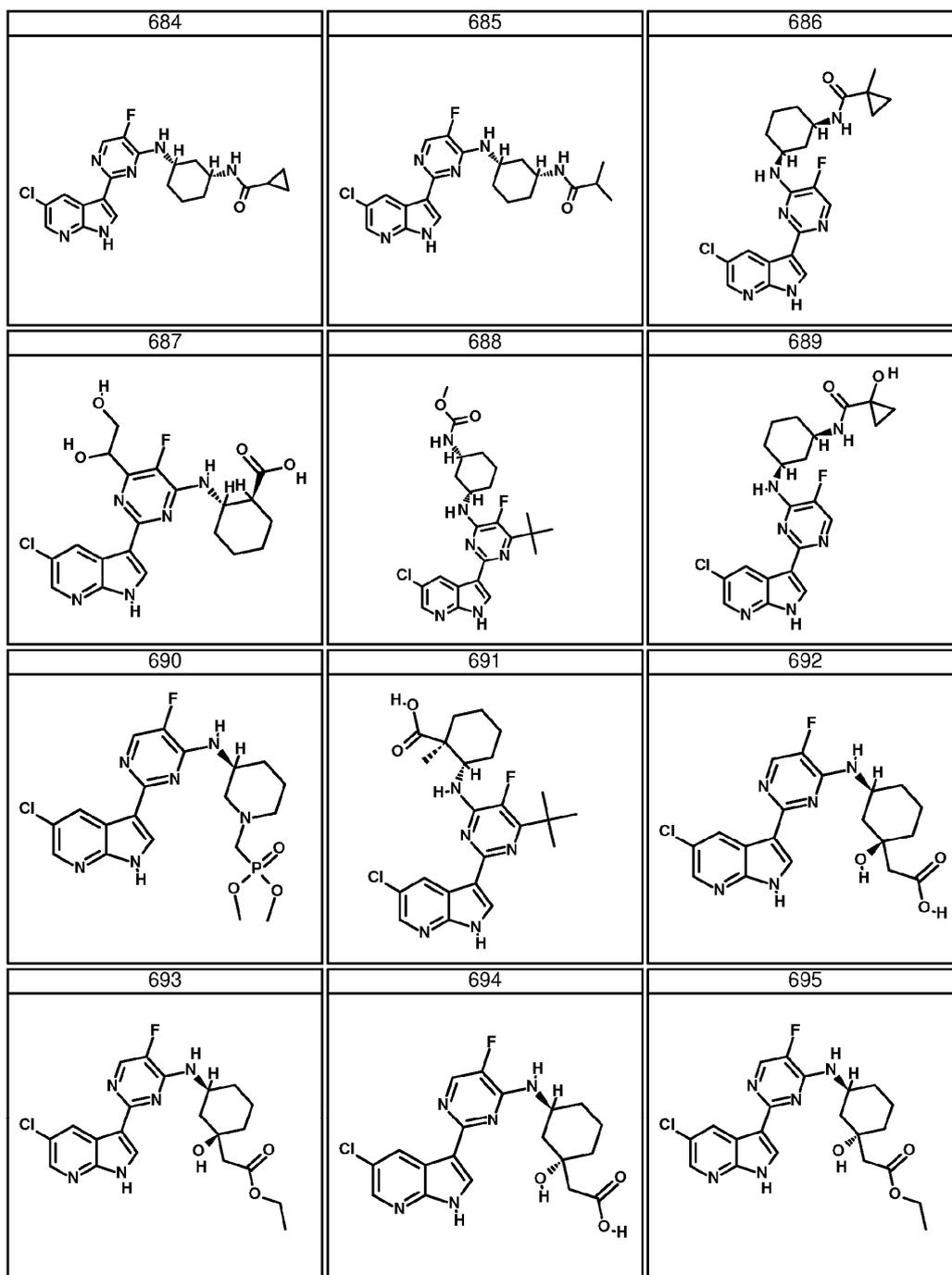


FIG. 4

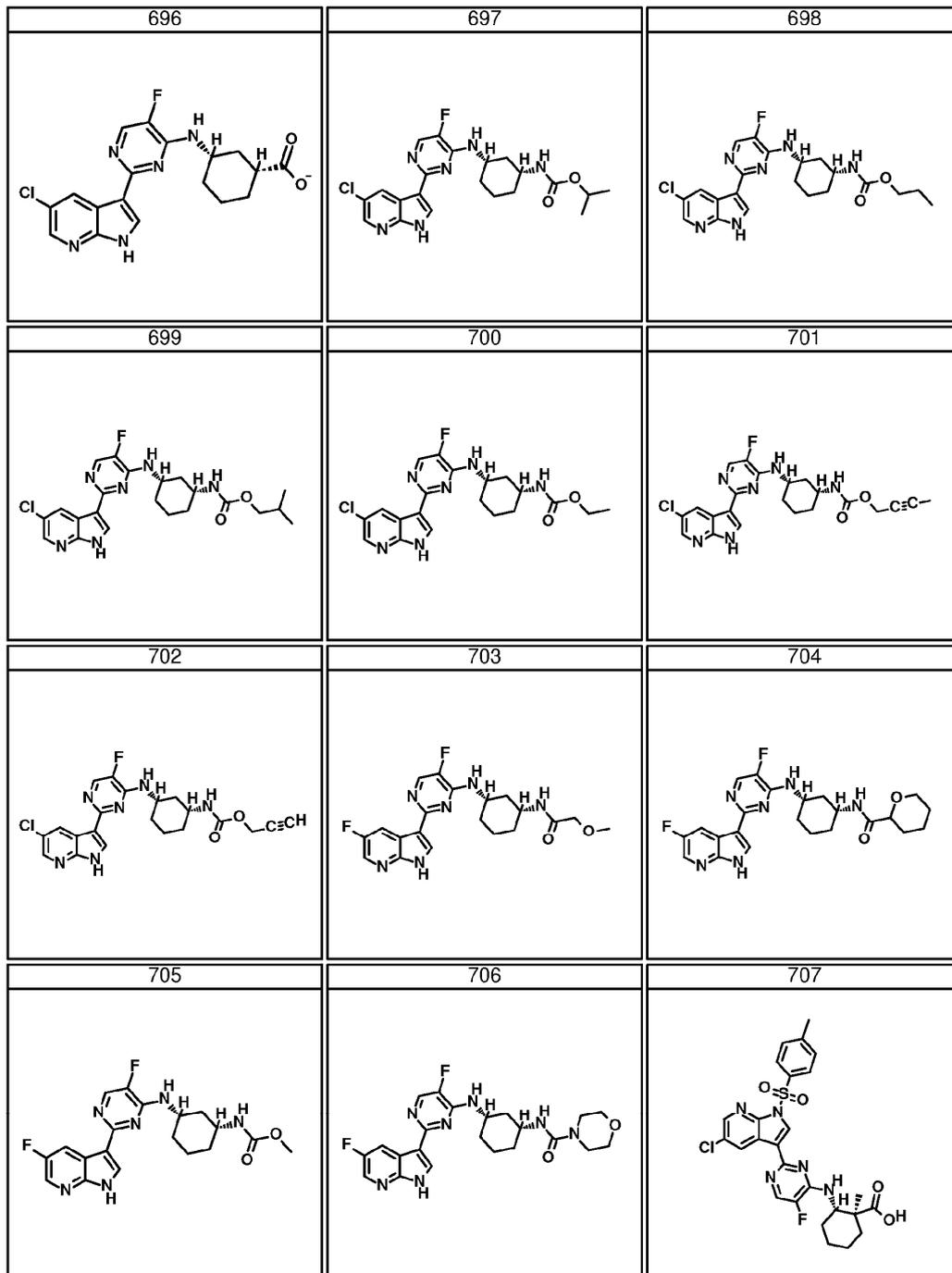


FIG. 4

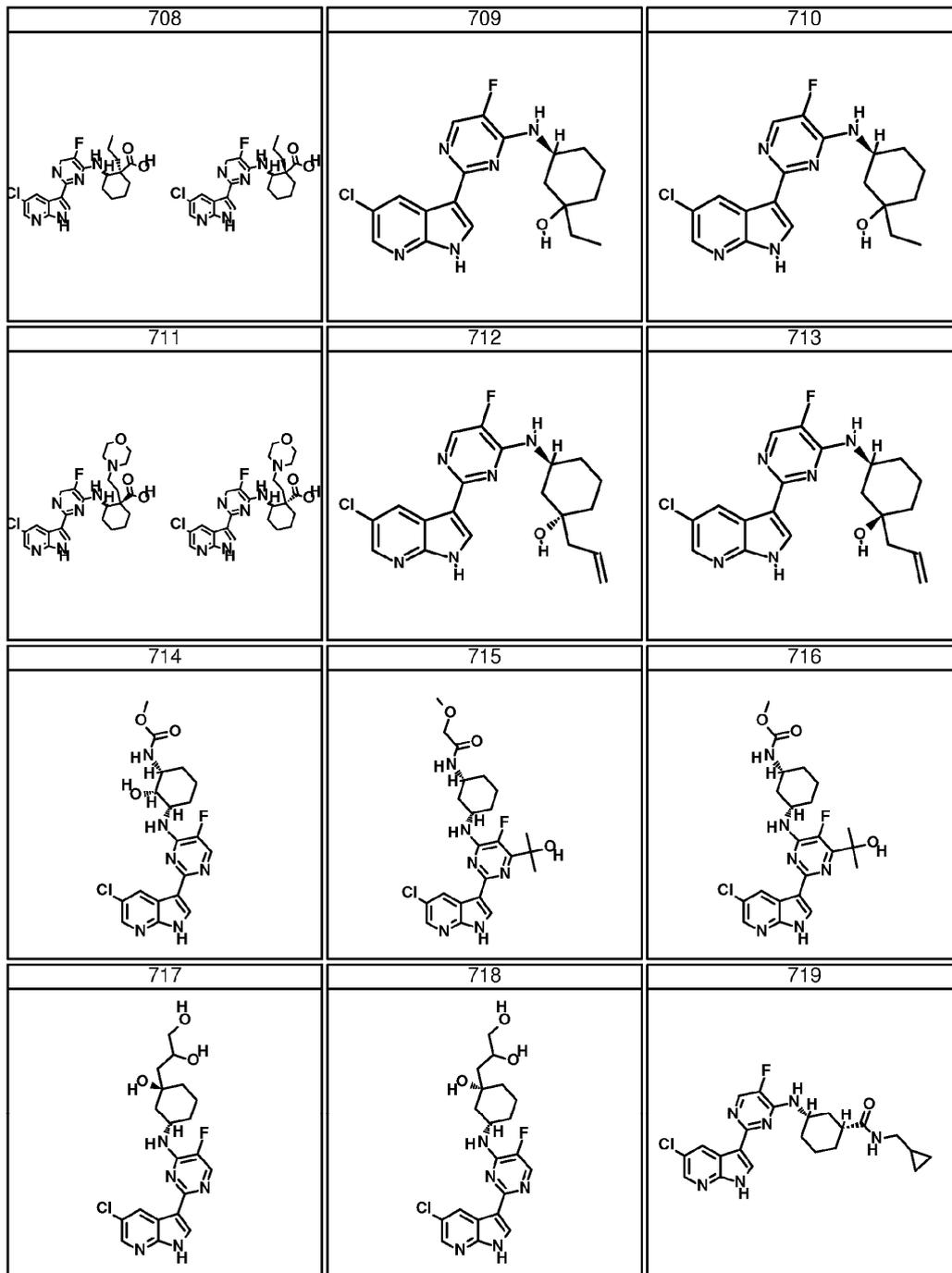


FIG. 4

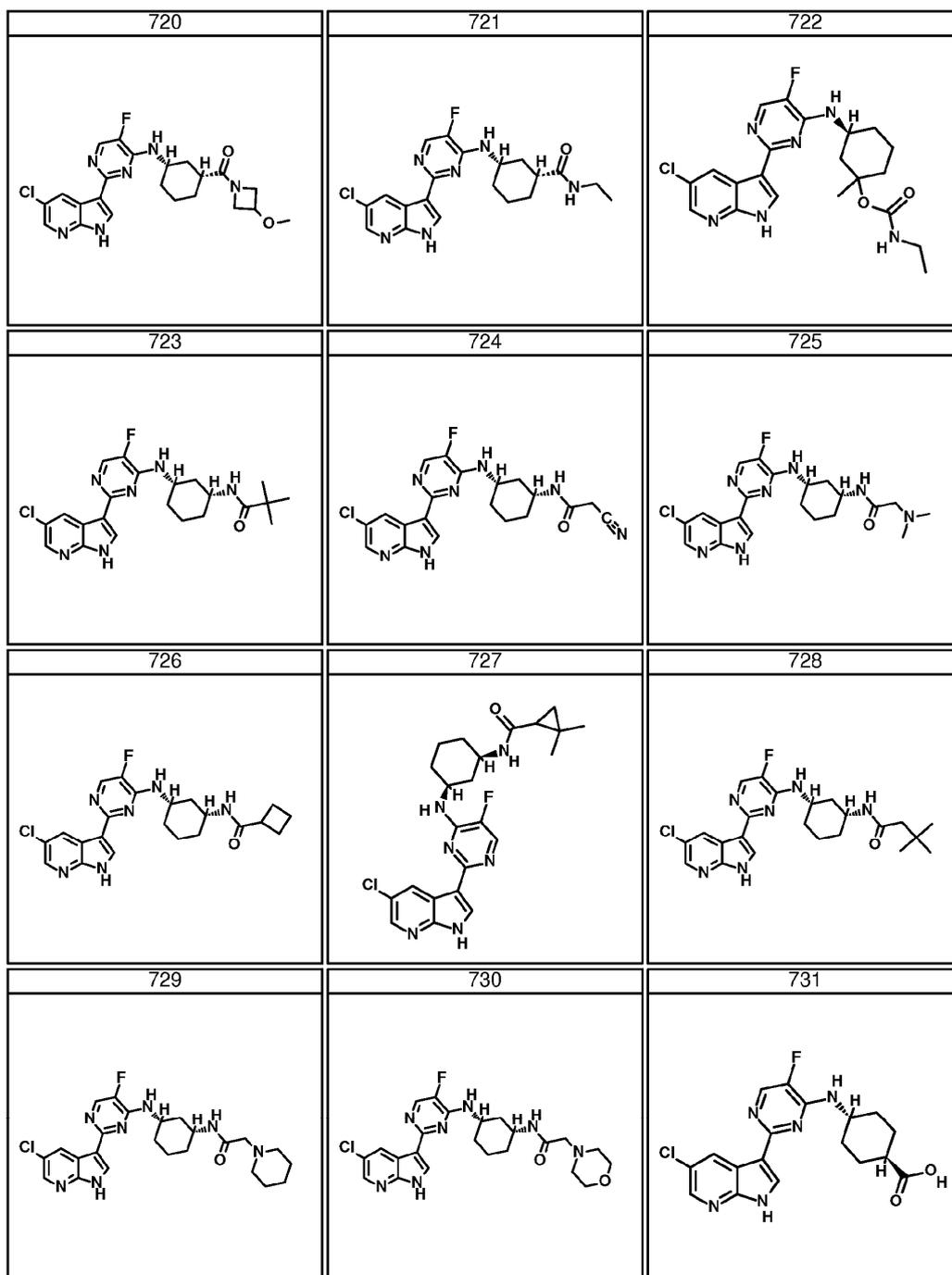


FIG. 4

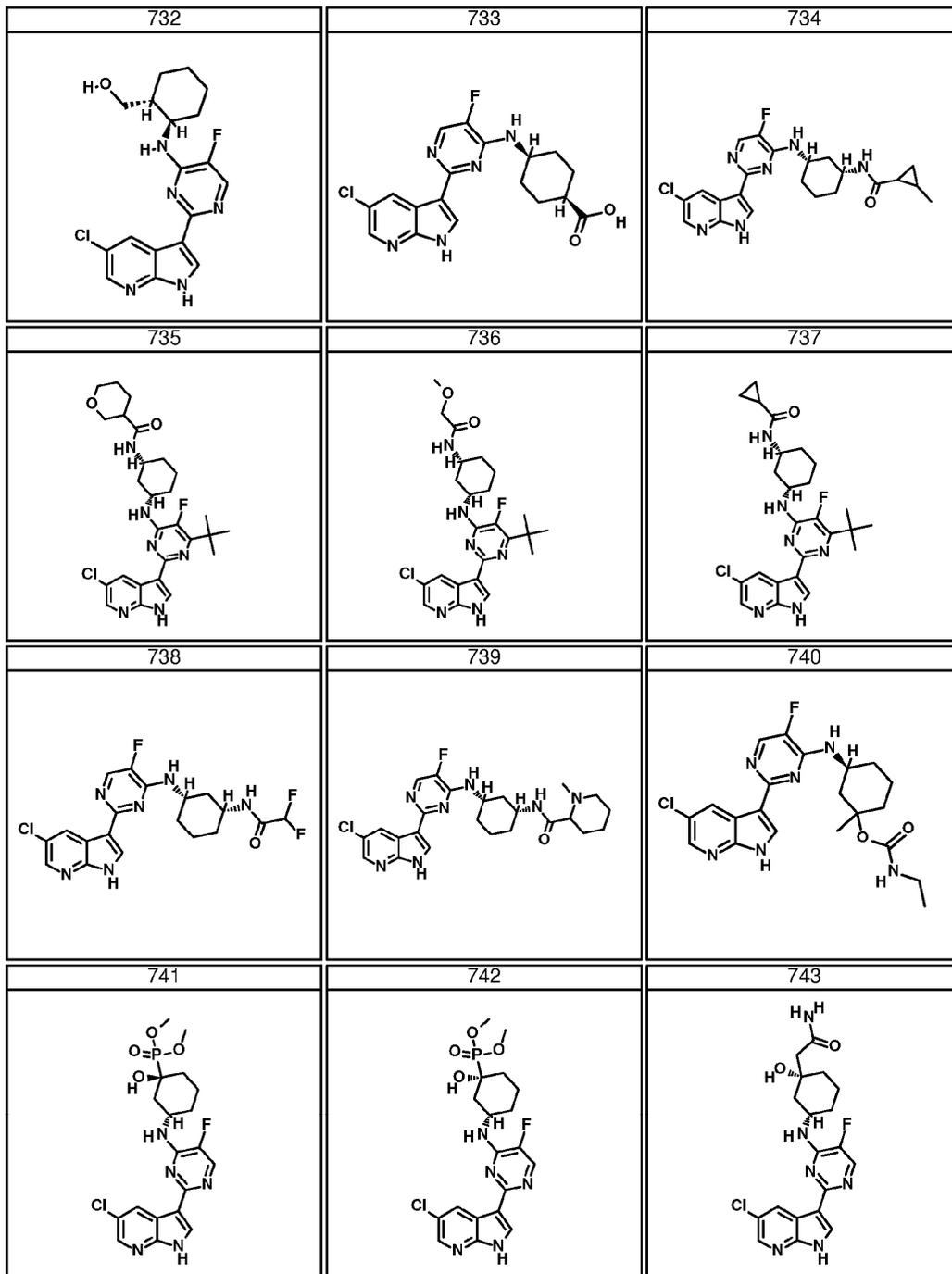


FIG. 4

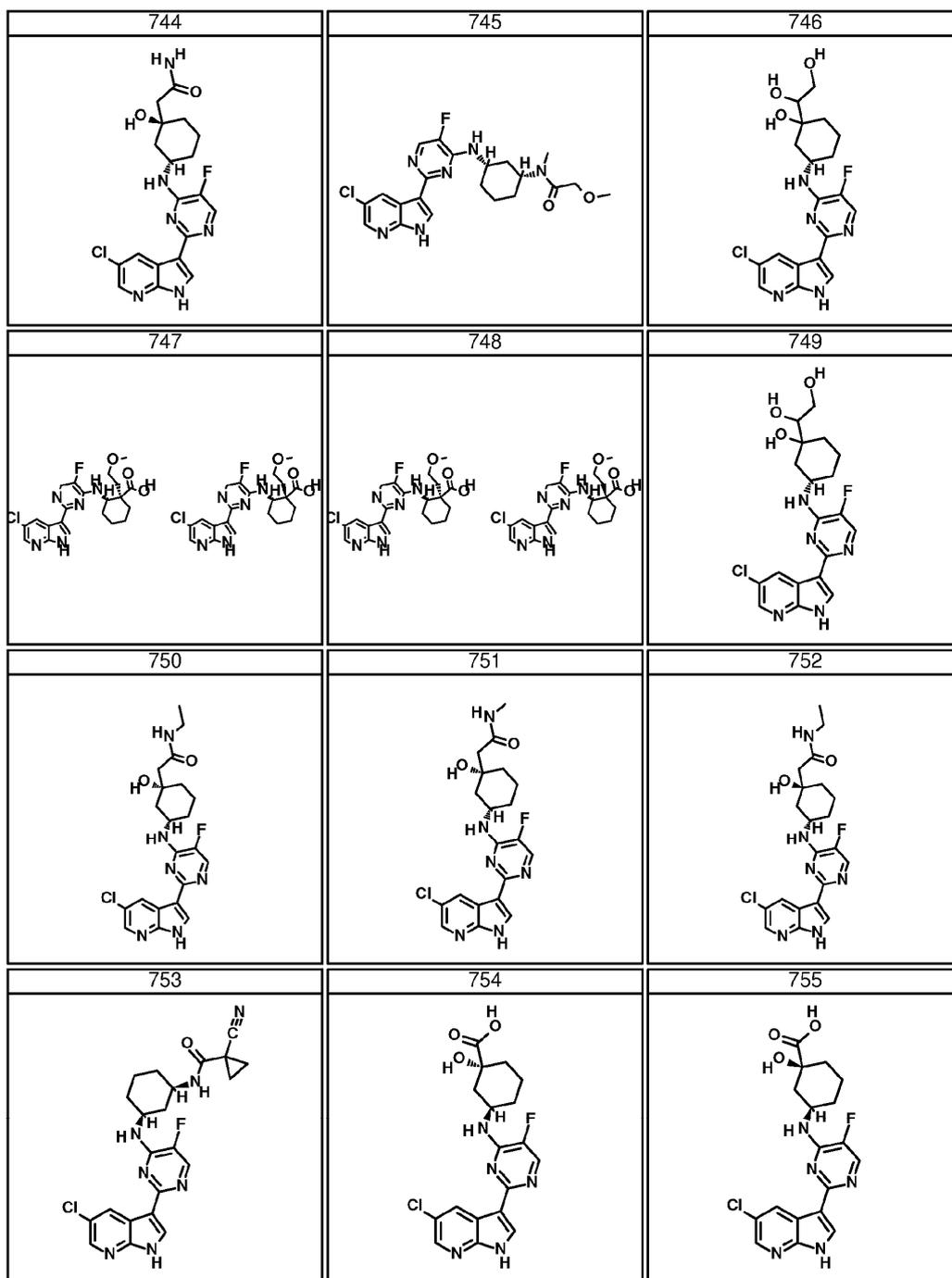


FIG. 4

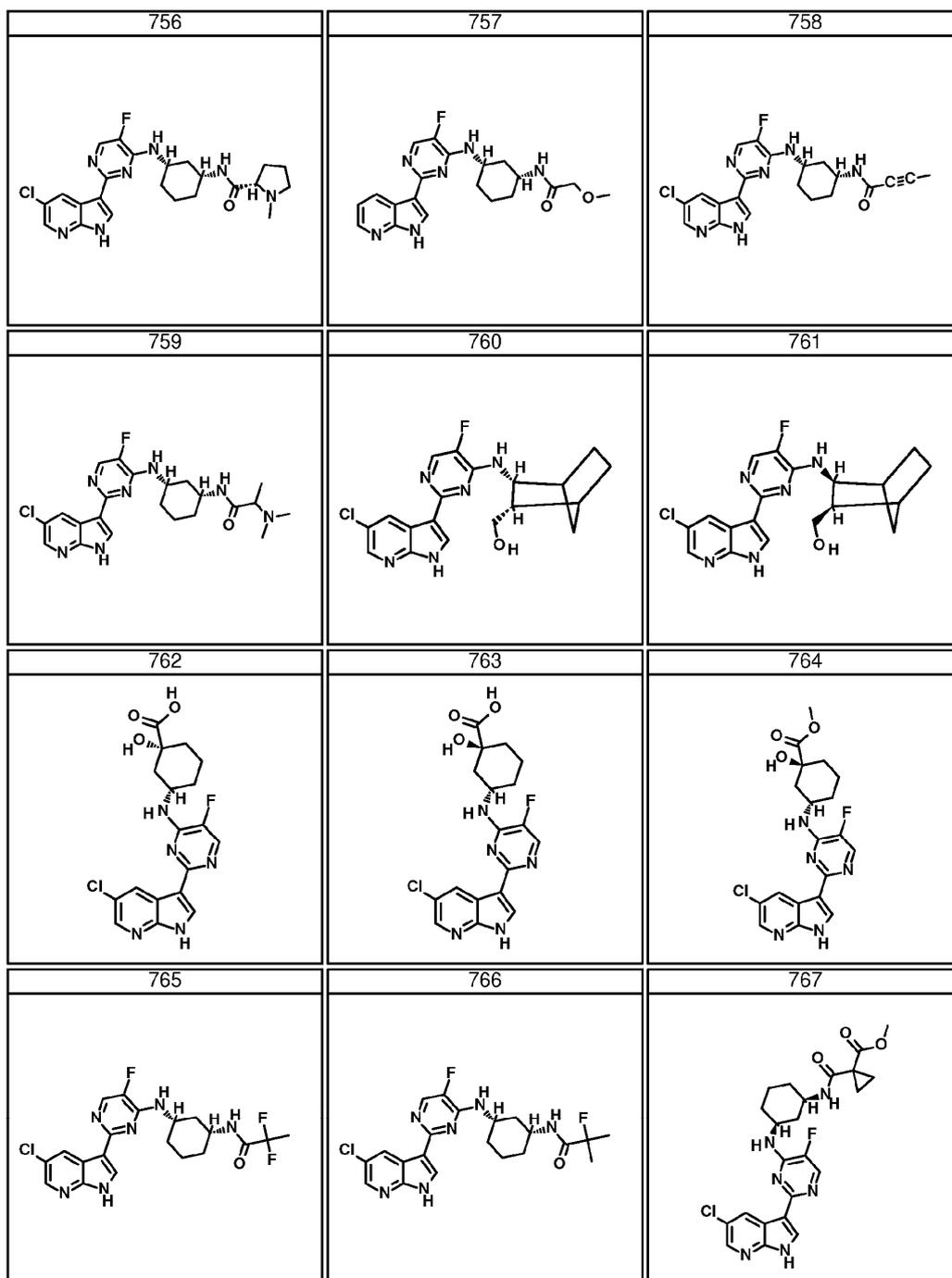


FIG. 4

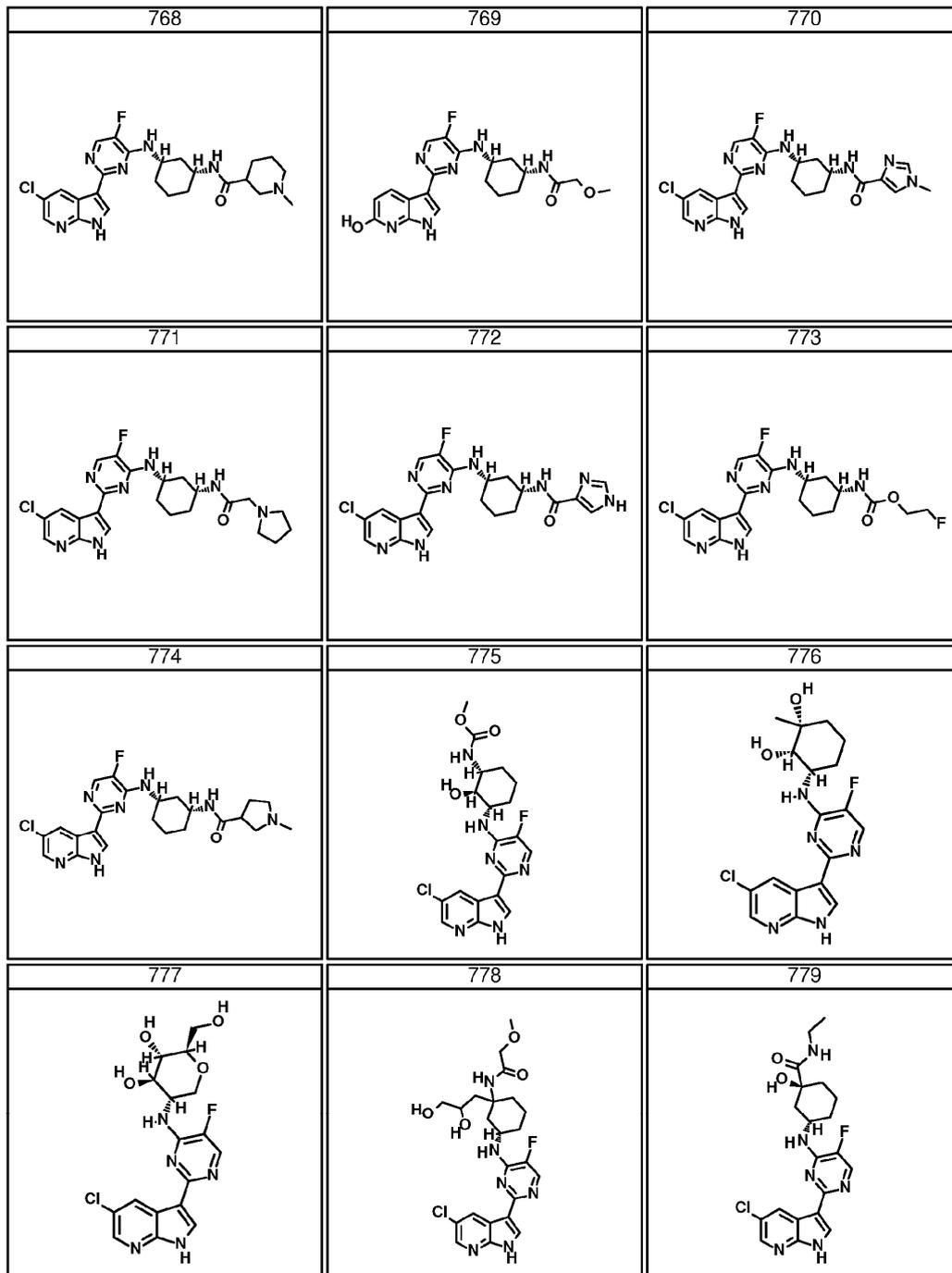


FIG. 4

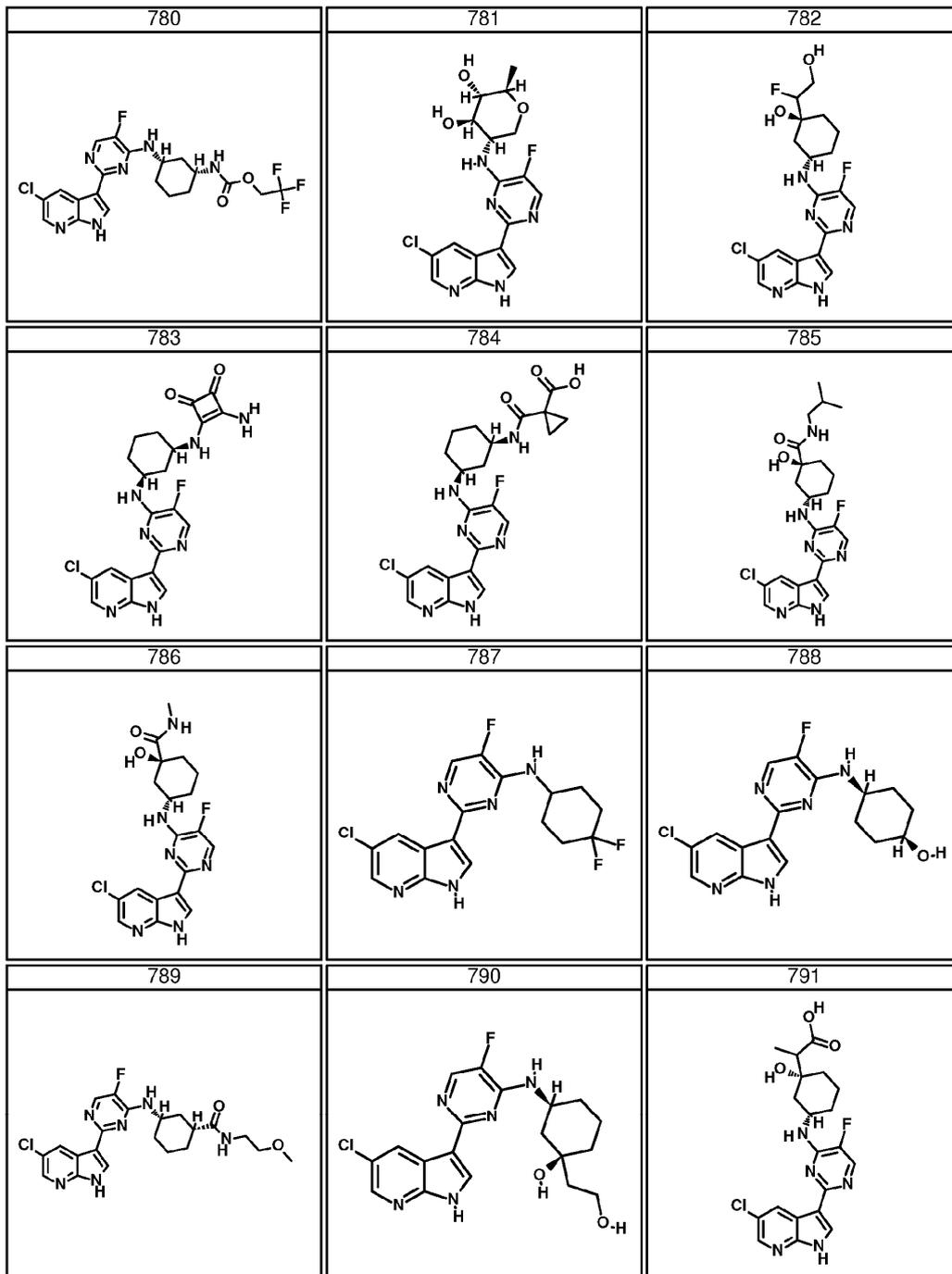


FIG. 4

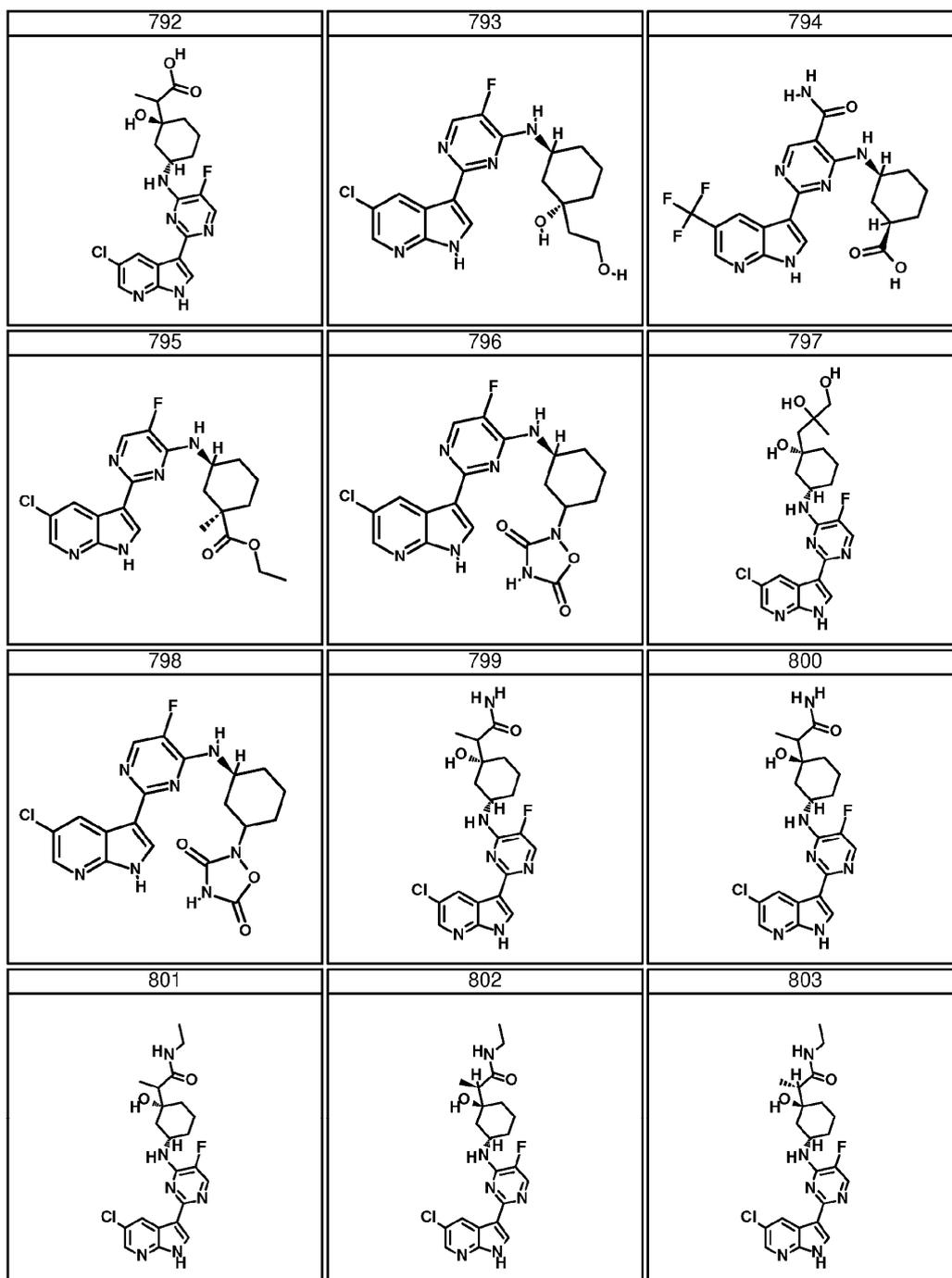


FIG. 4

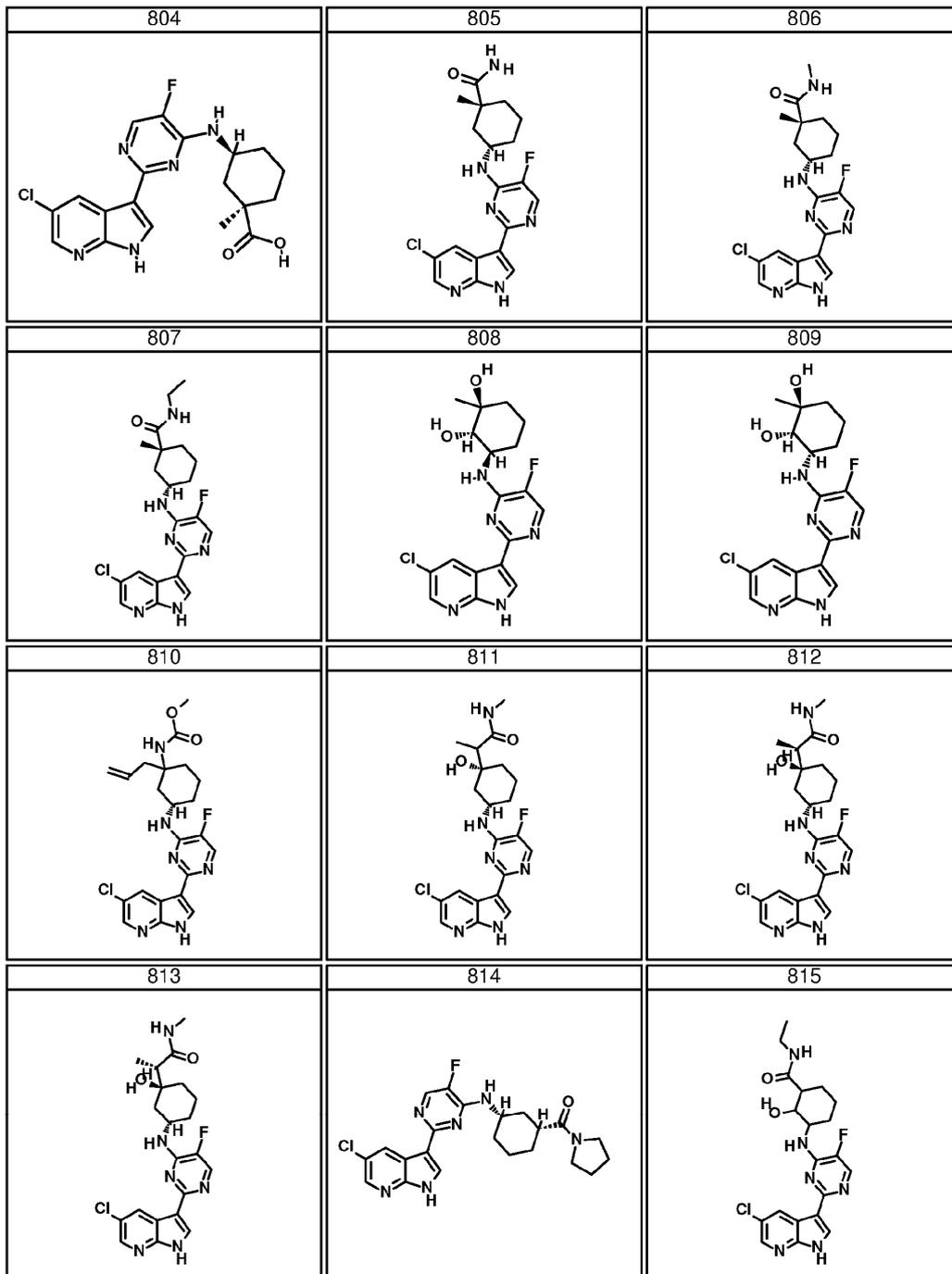


FIG. 4

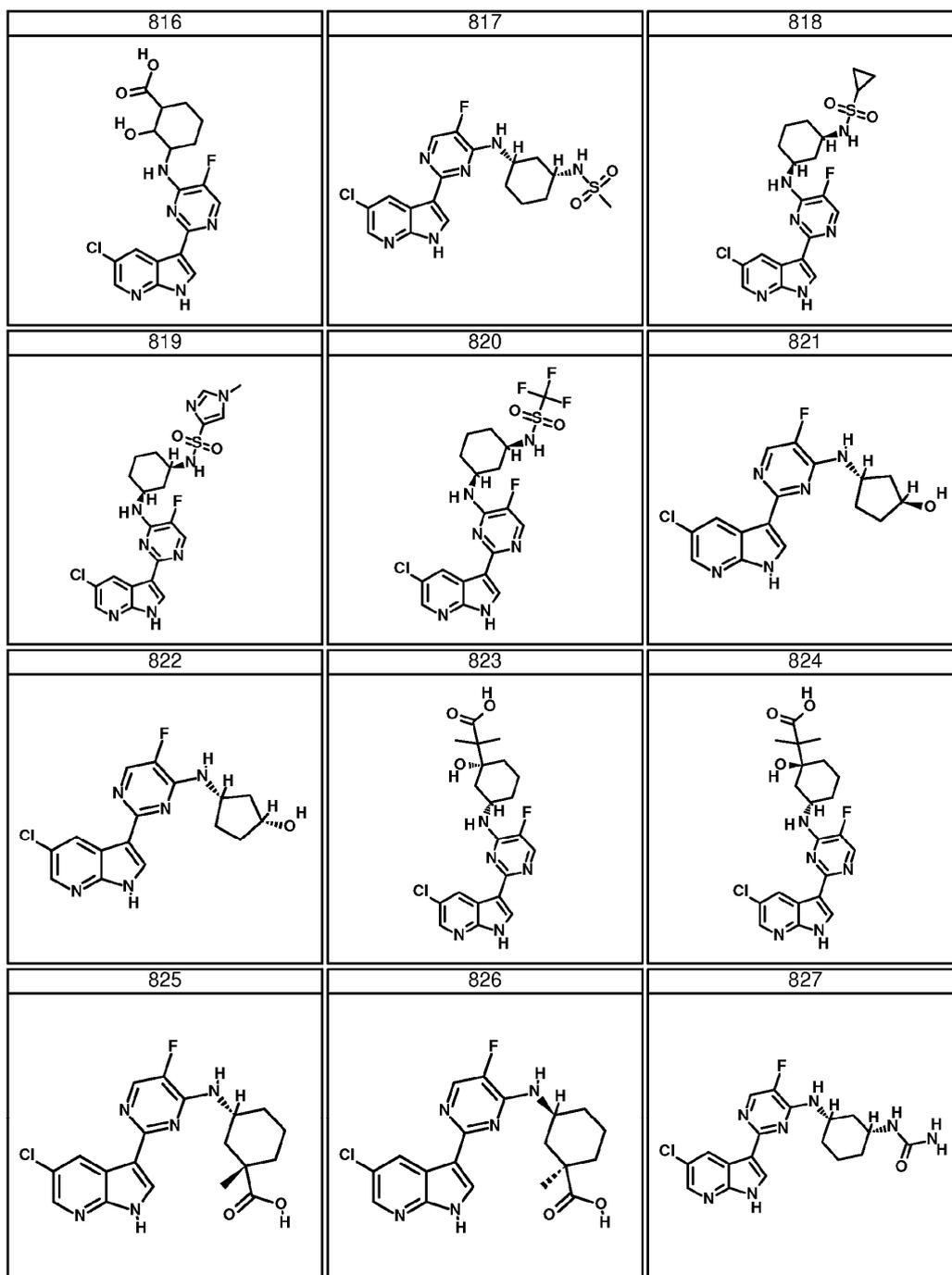


FIG. 4

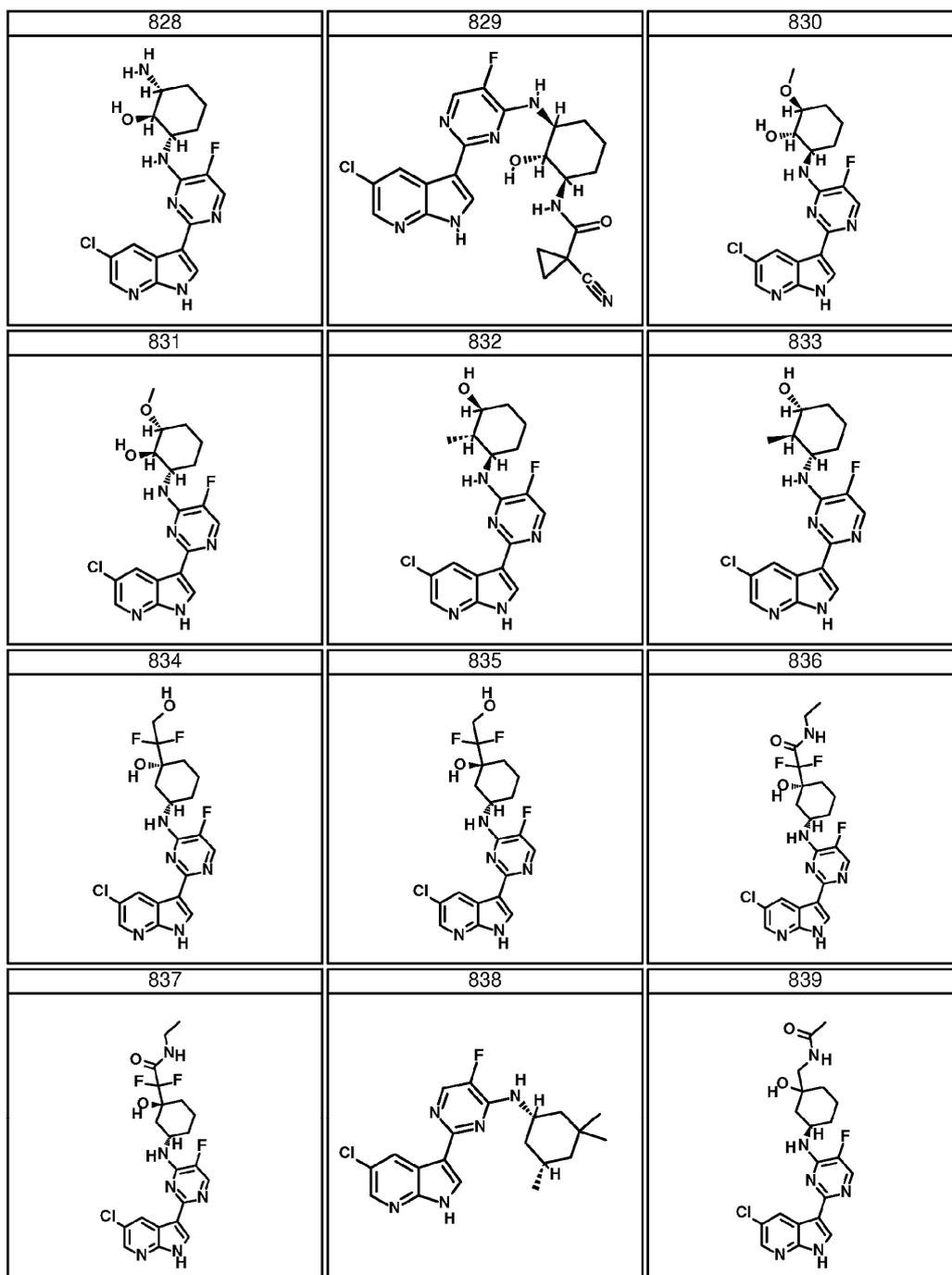


FIG. 4

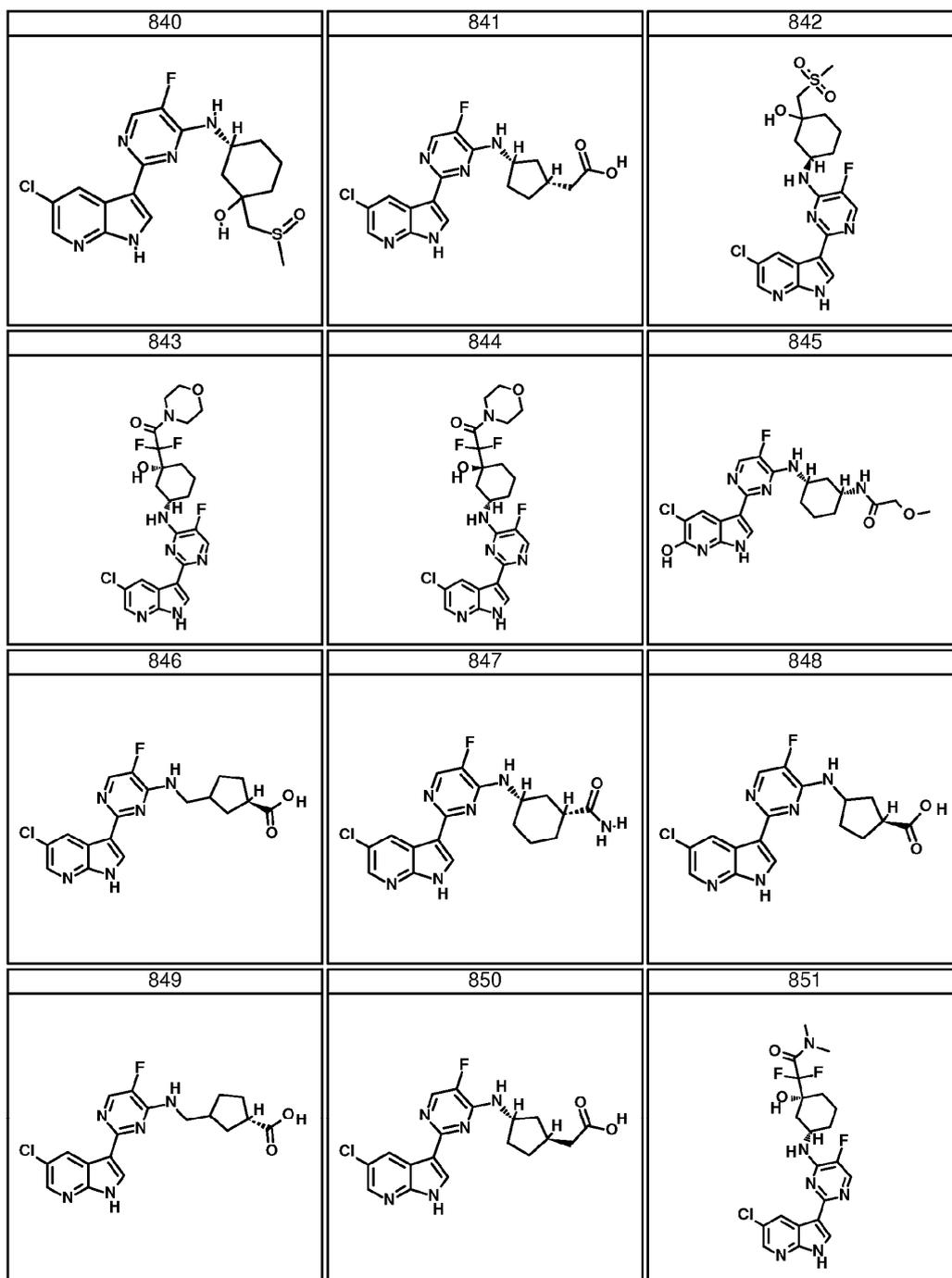


FIG. 4

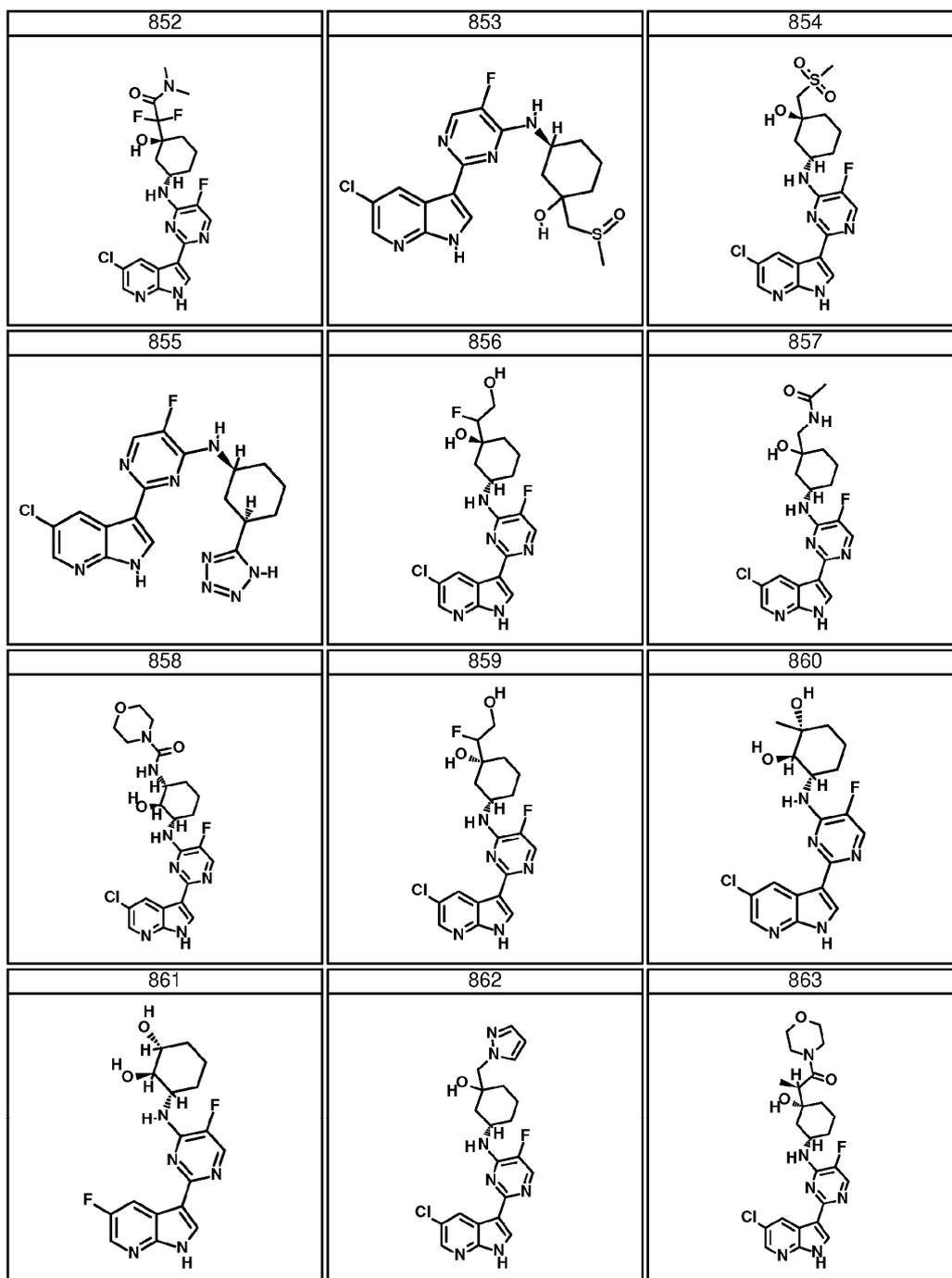


FIG. 4

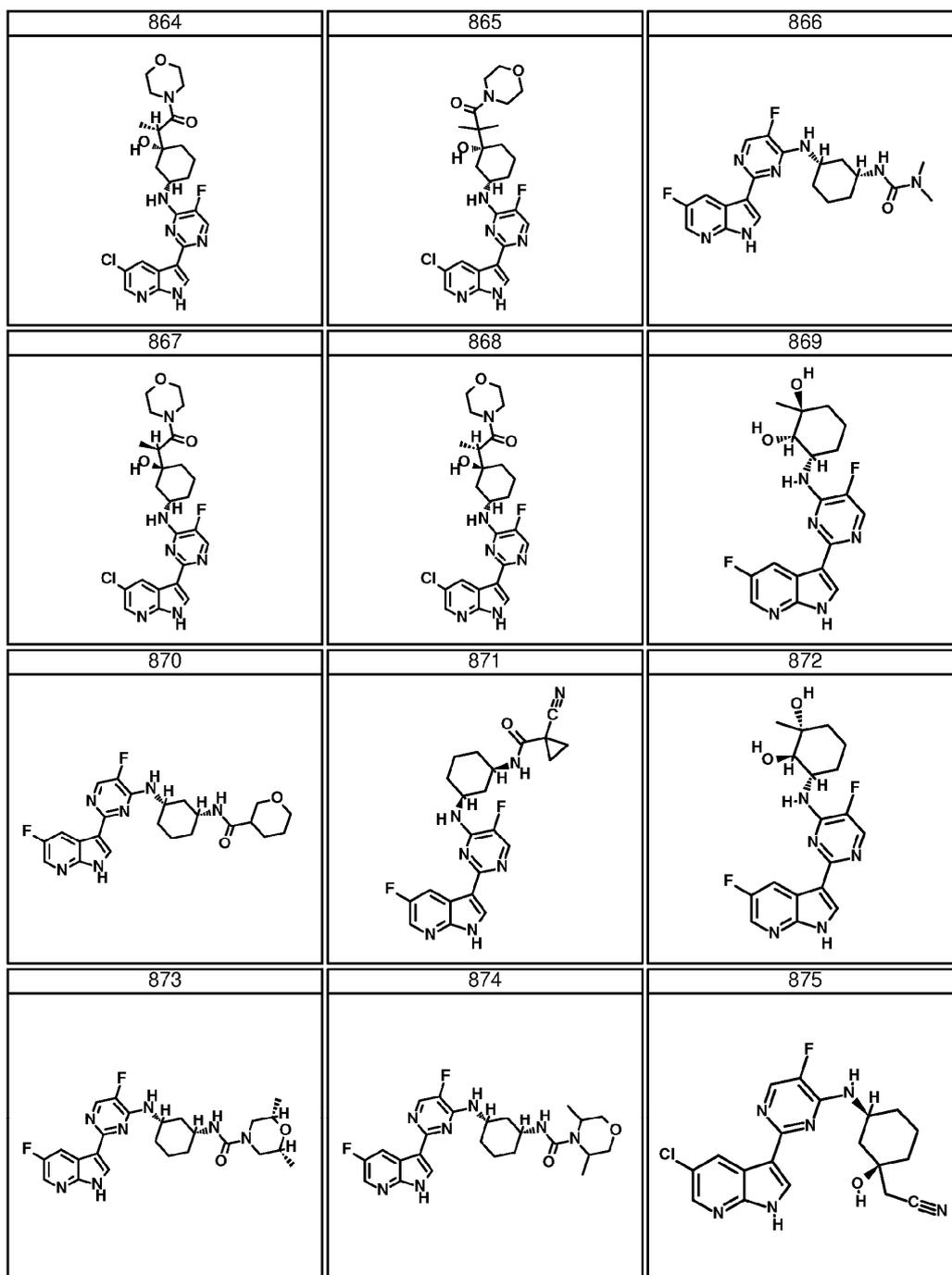


FIG. 4

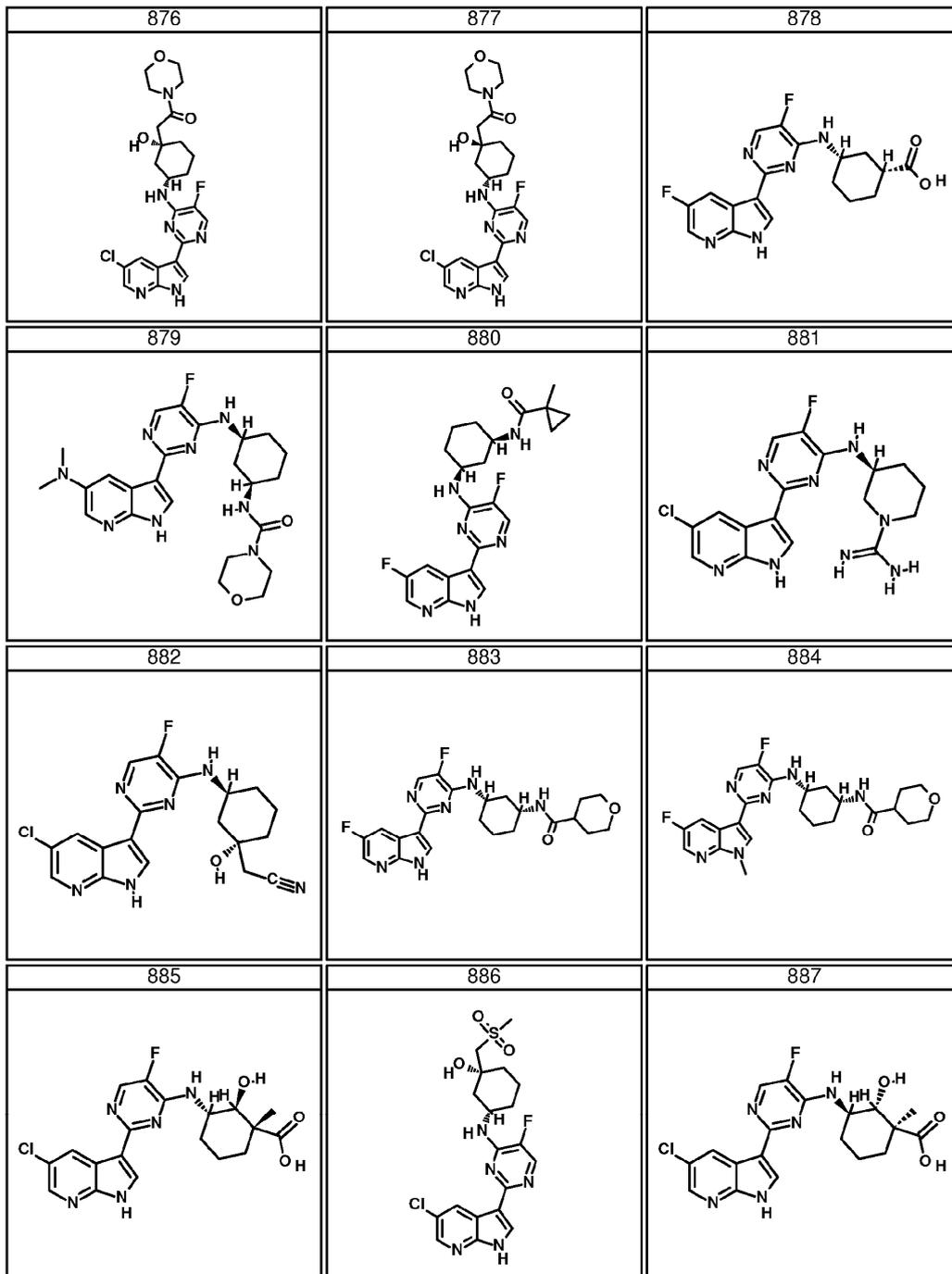


FIG. 4

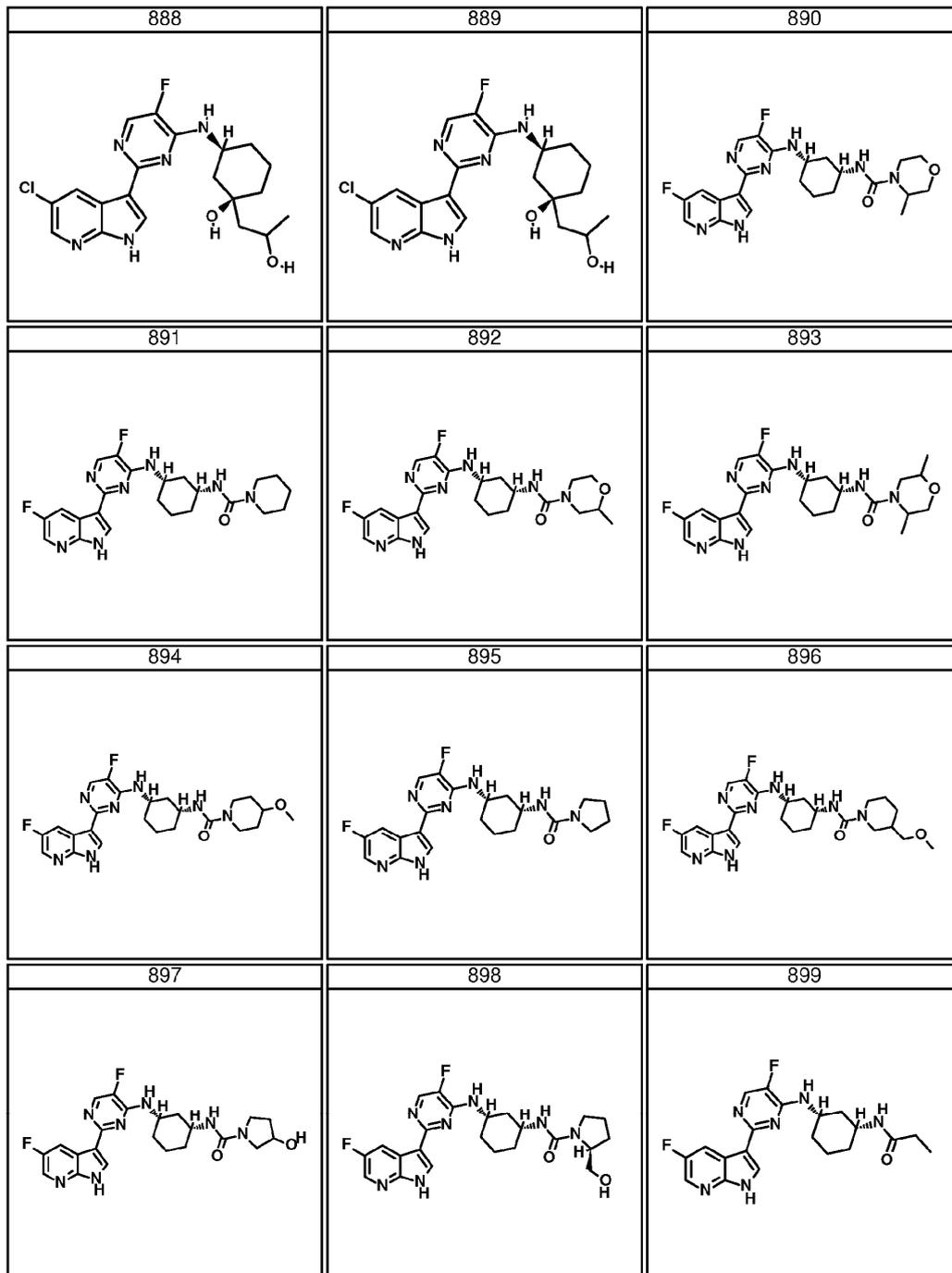


FIG. 4

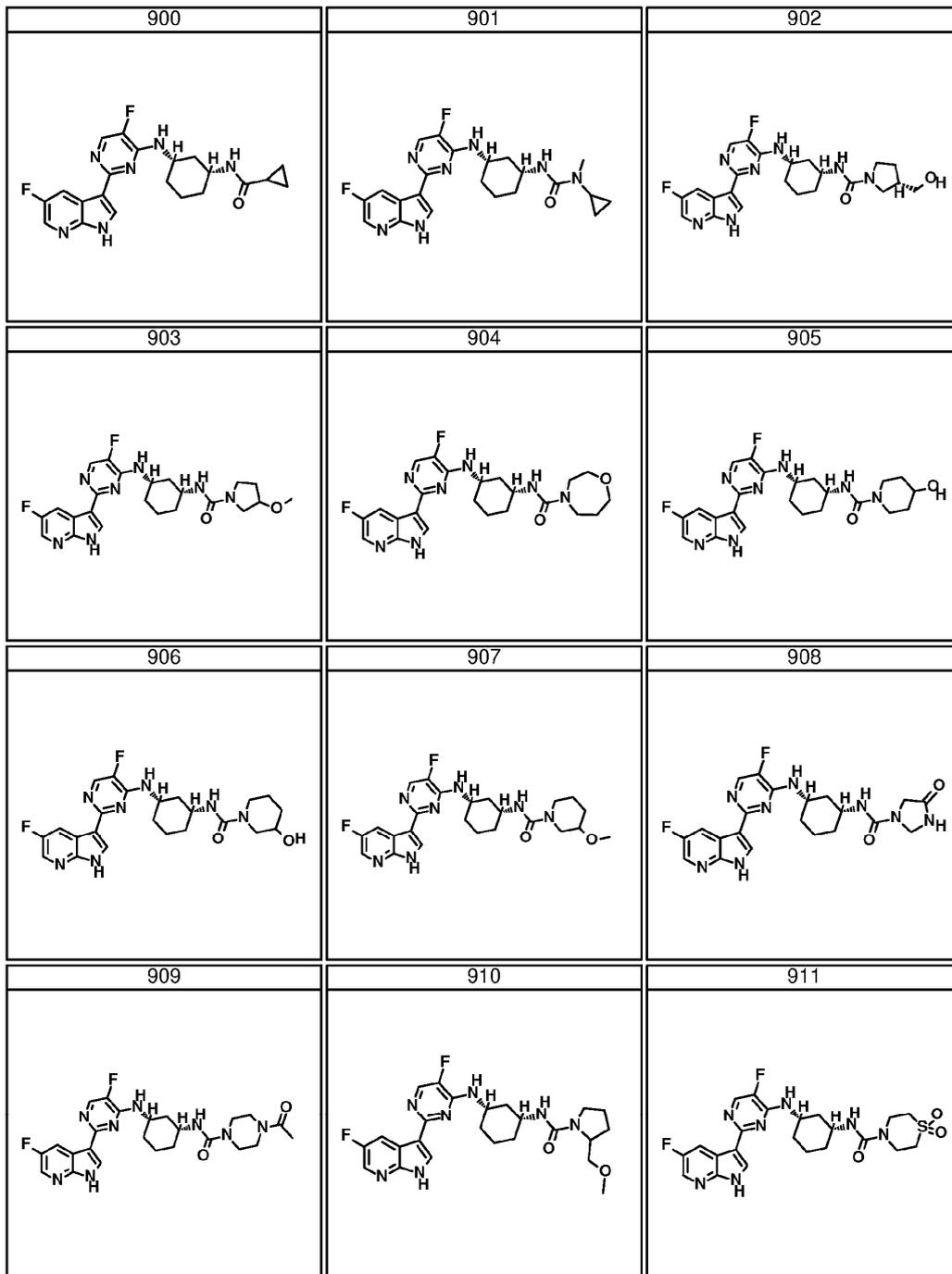


FIG. 4

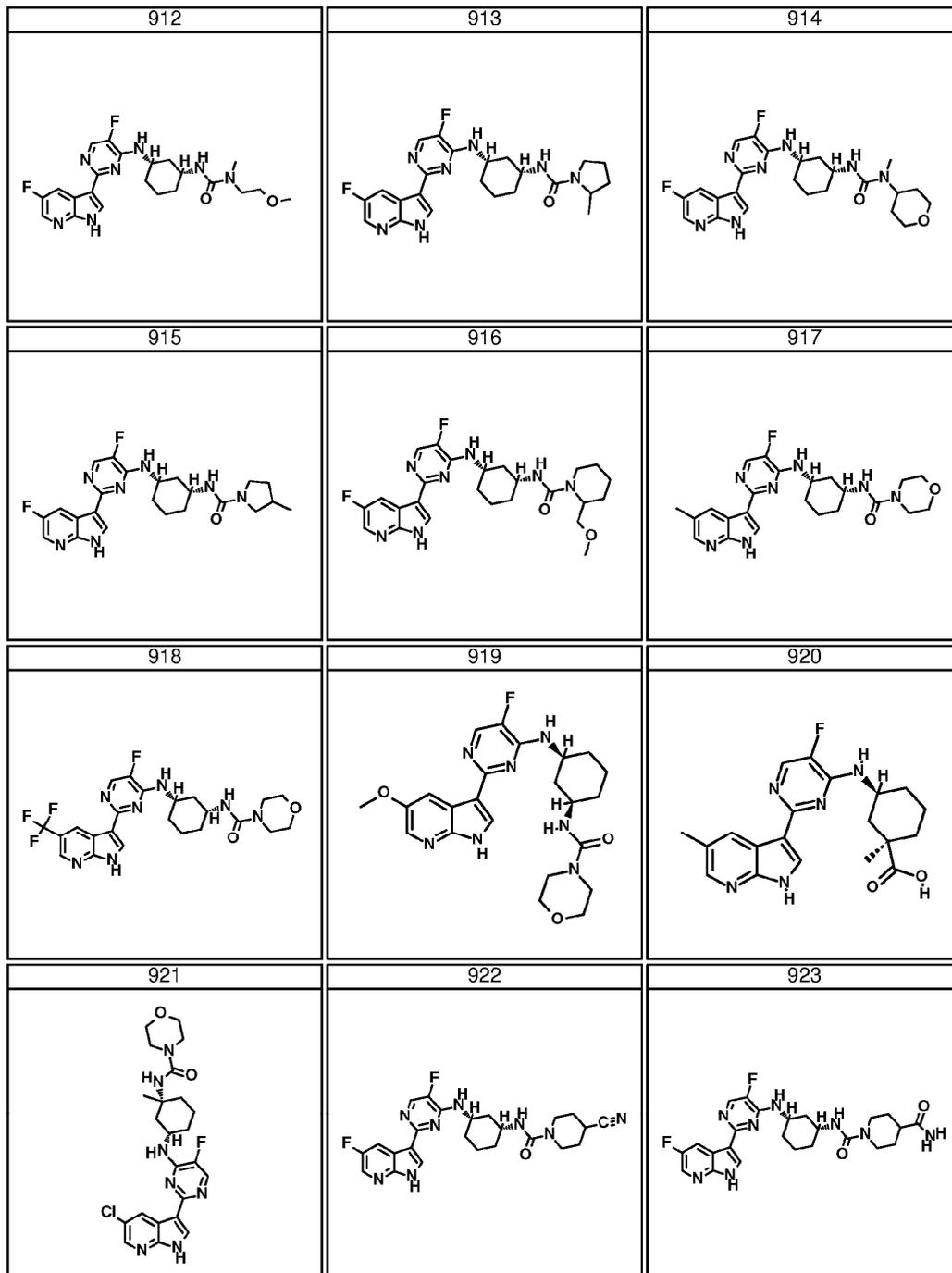


FIG. 4

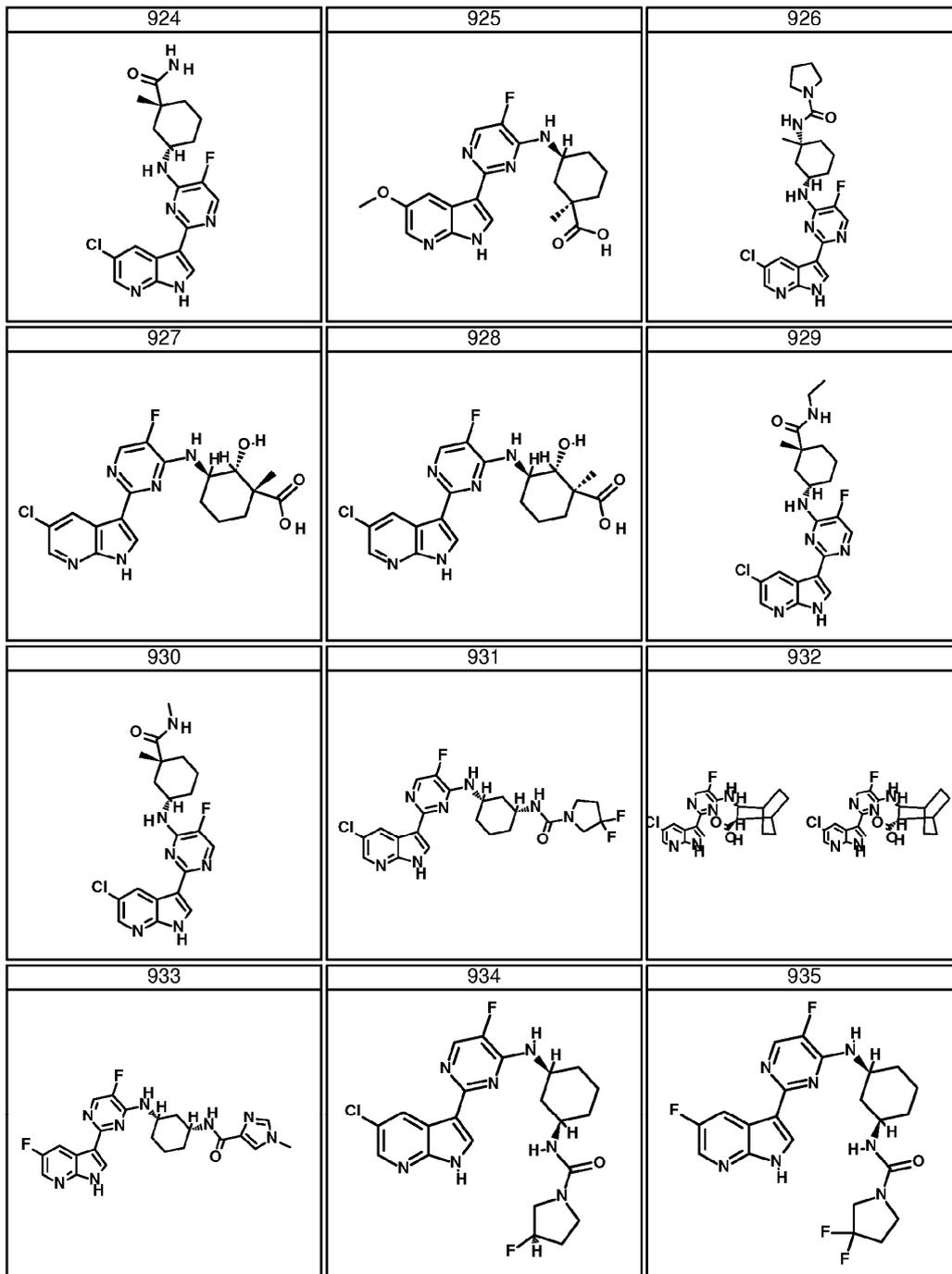


FIG. 4

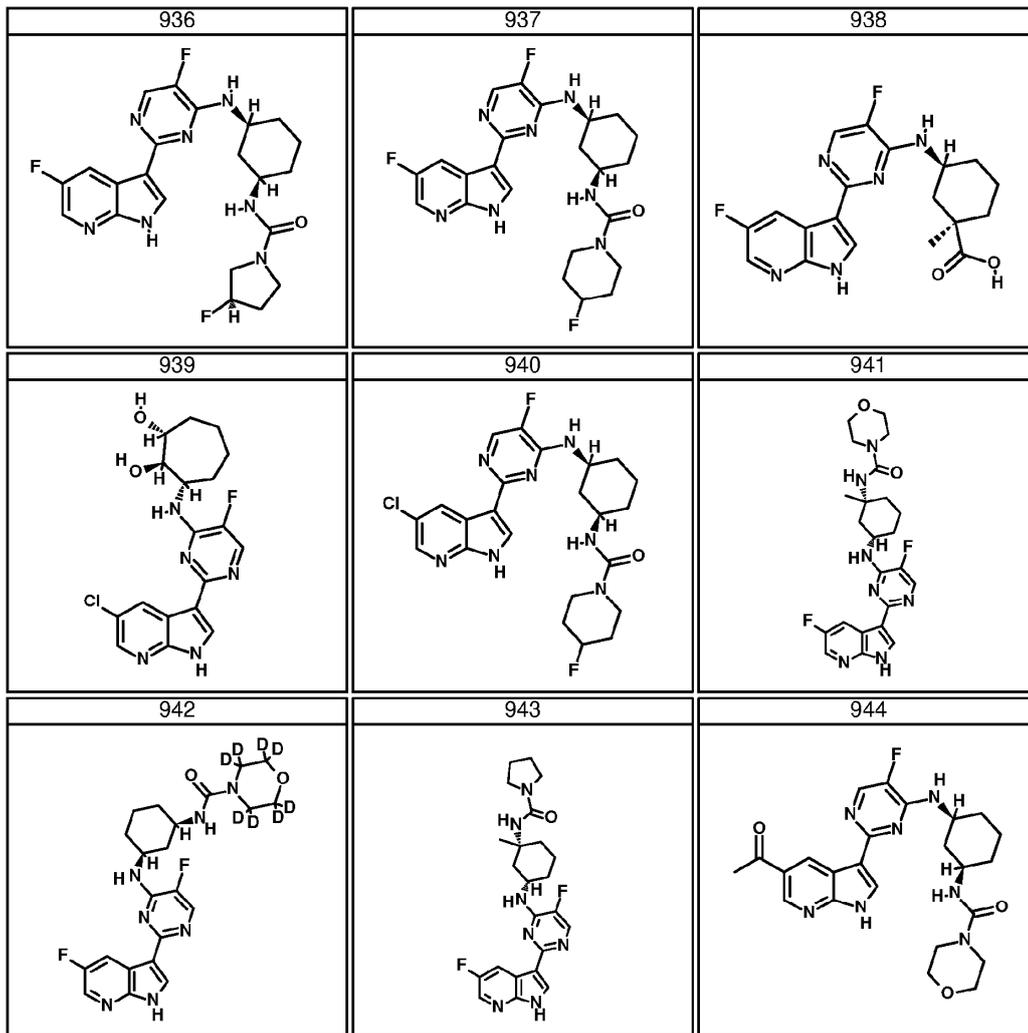


FIG. 4

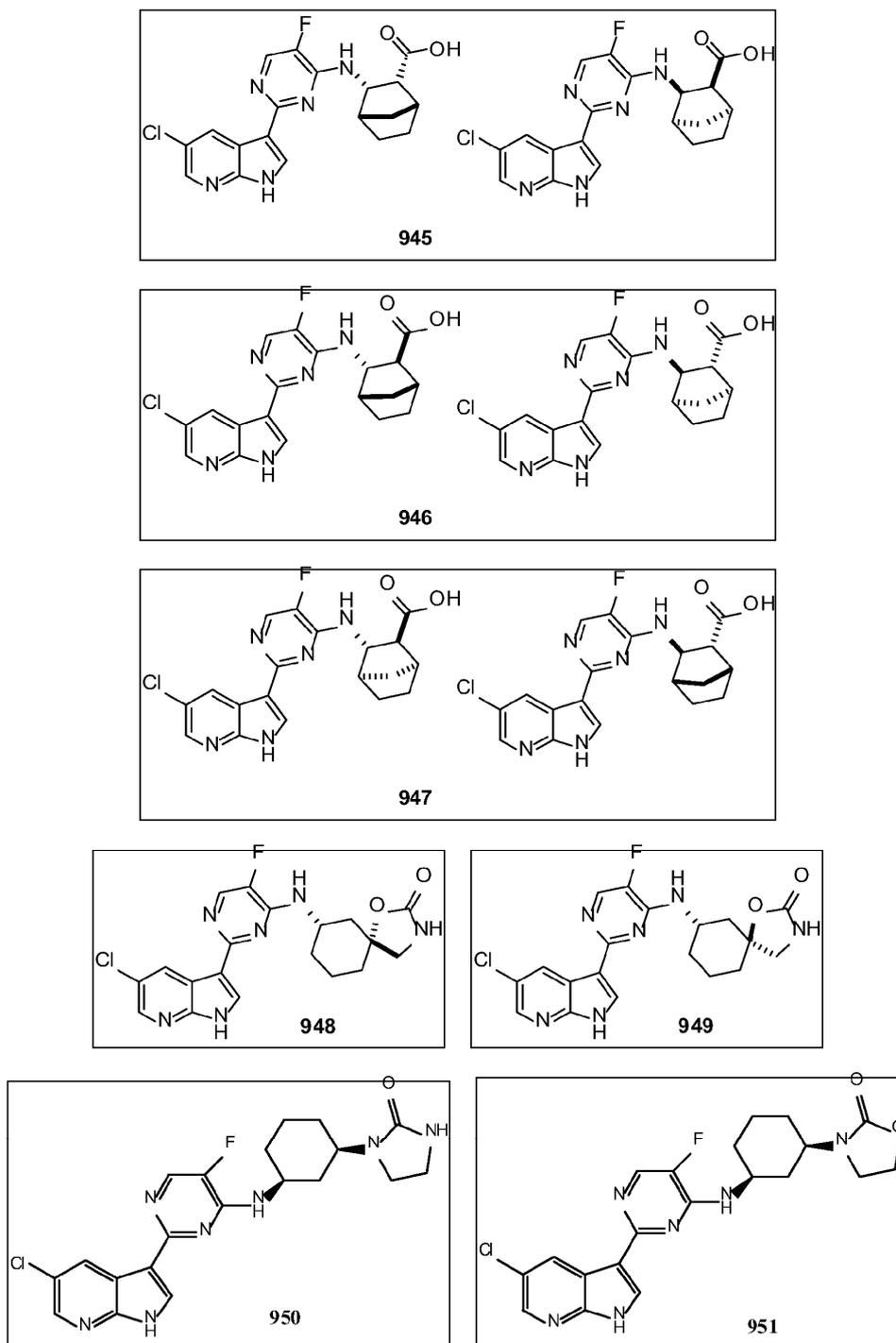


FIG. 5

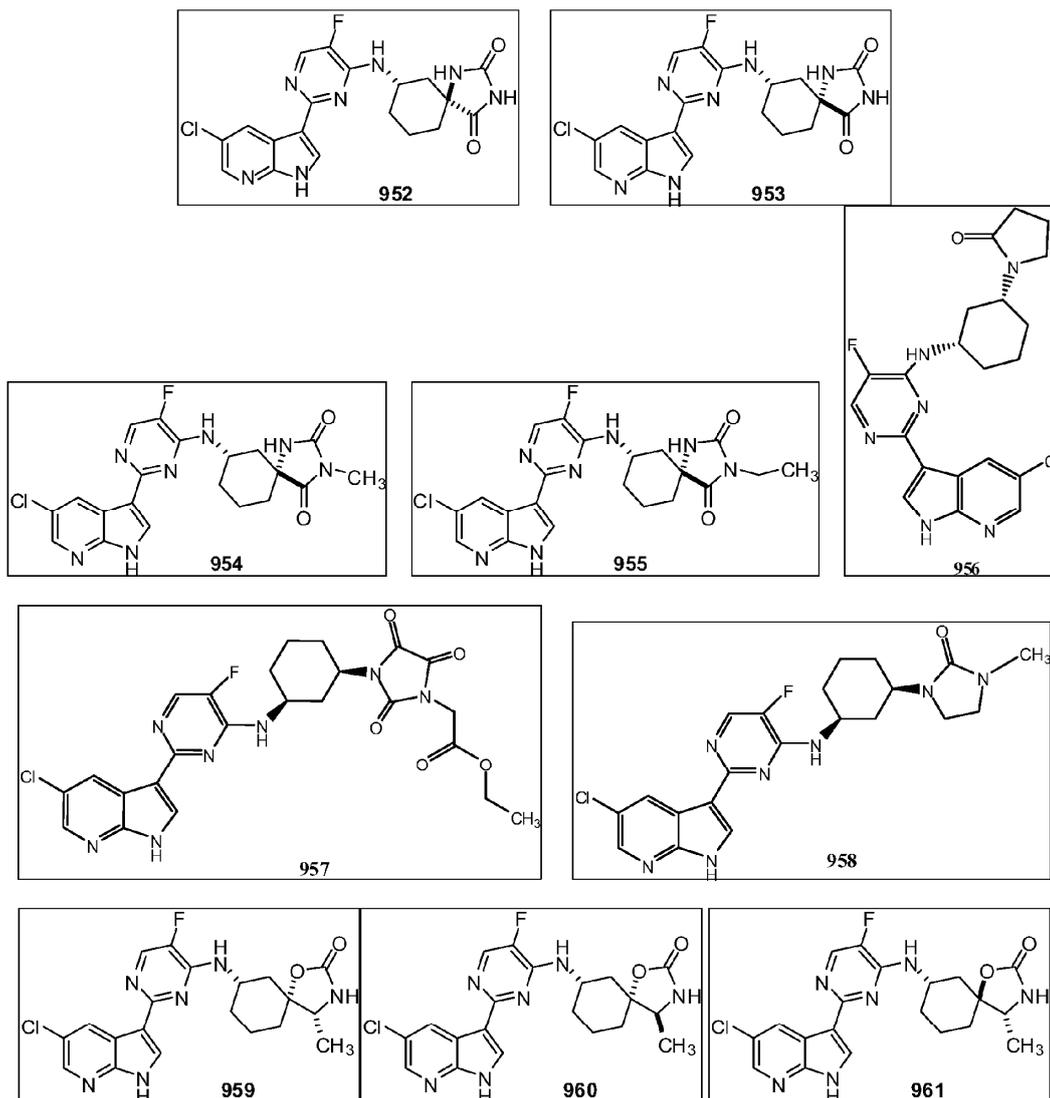


FIG. 5

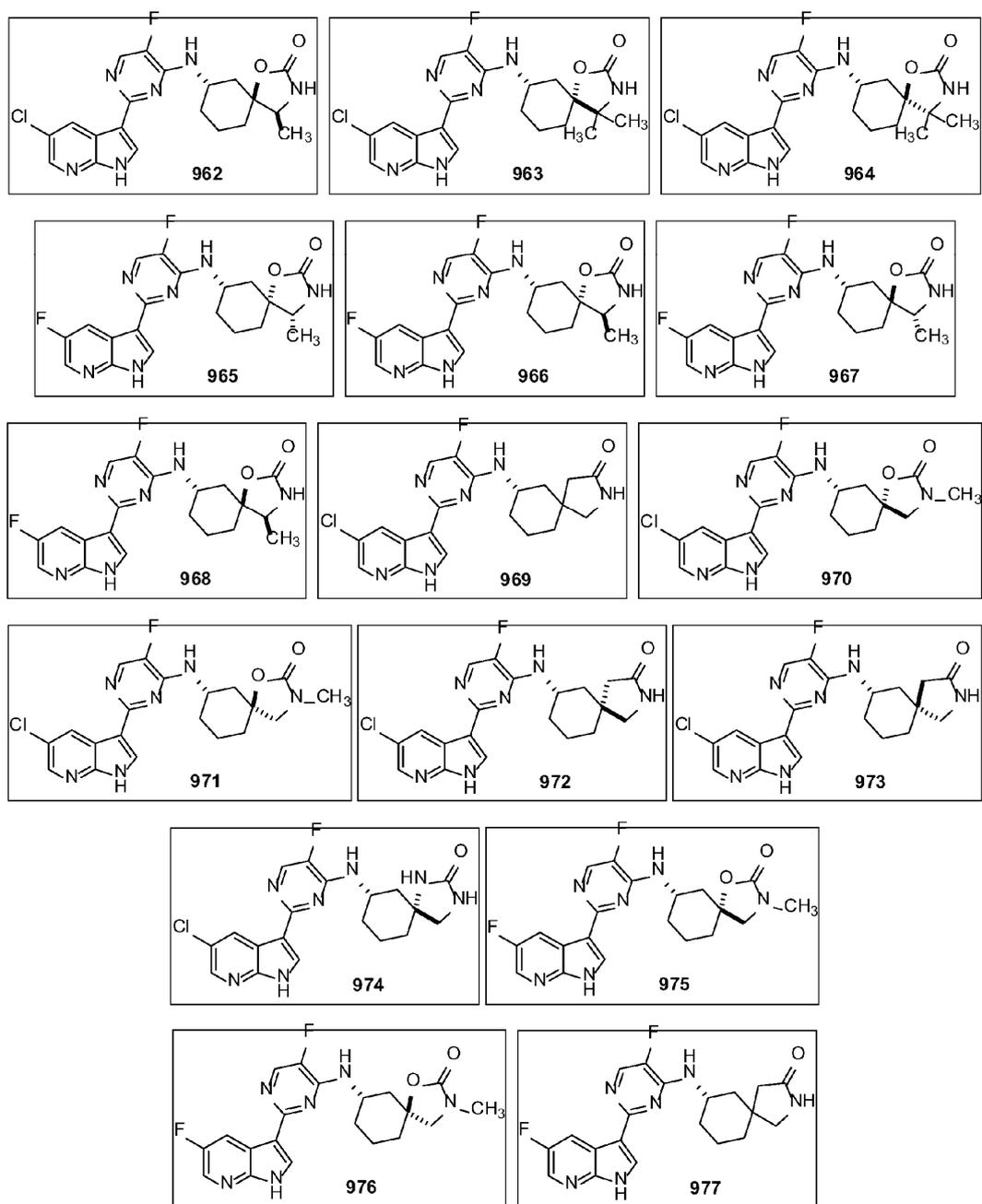


FIG. 5

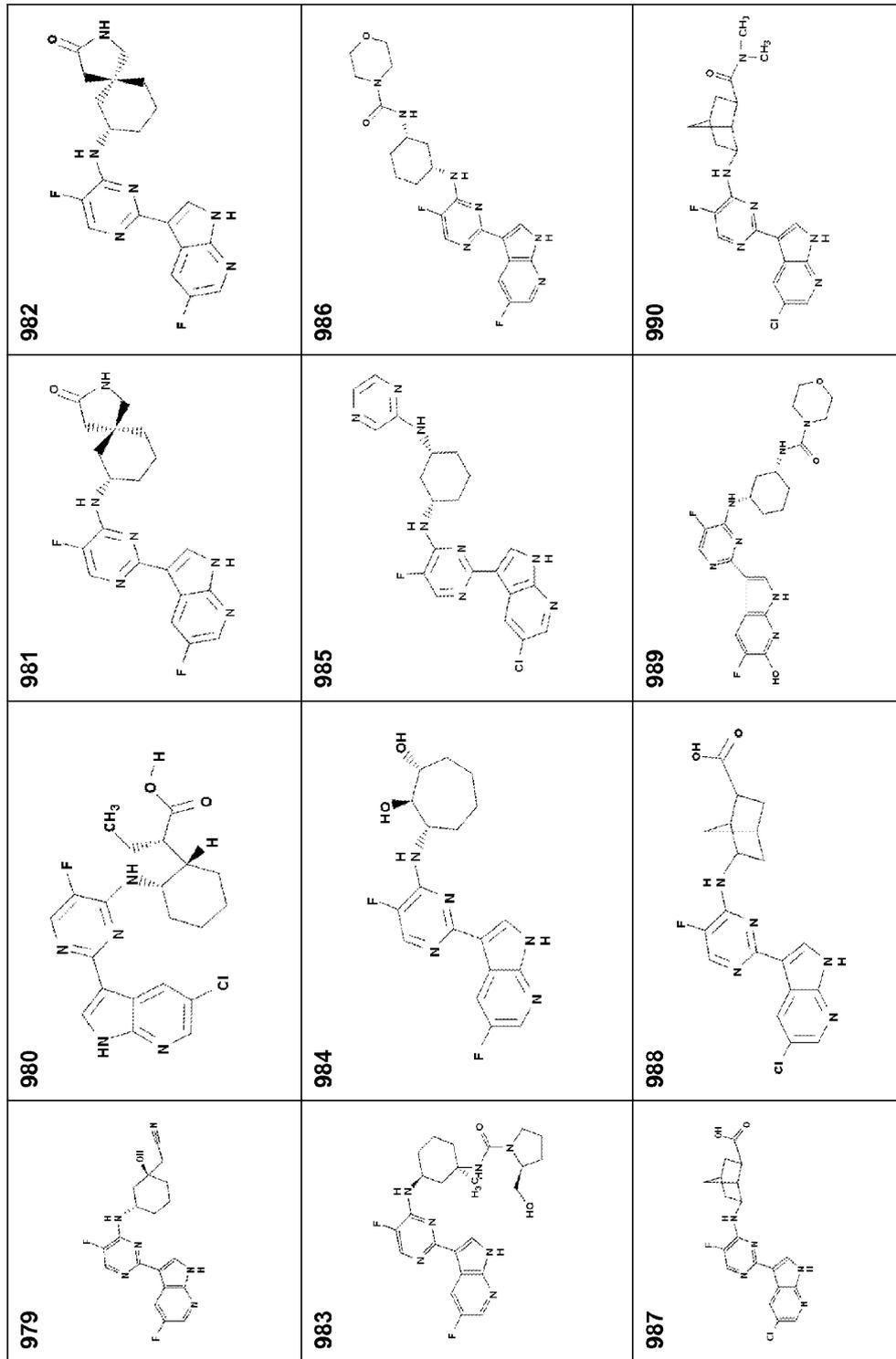


FIG. 6

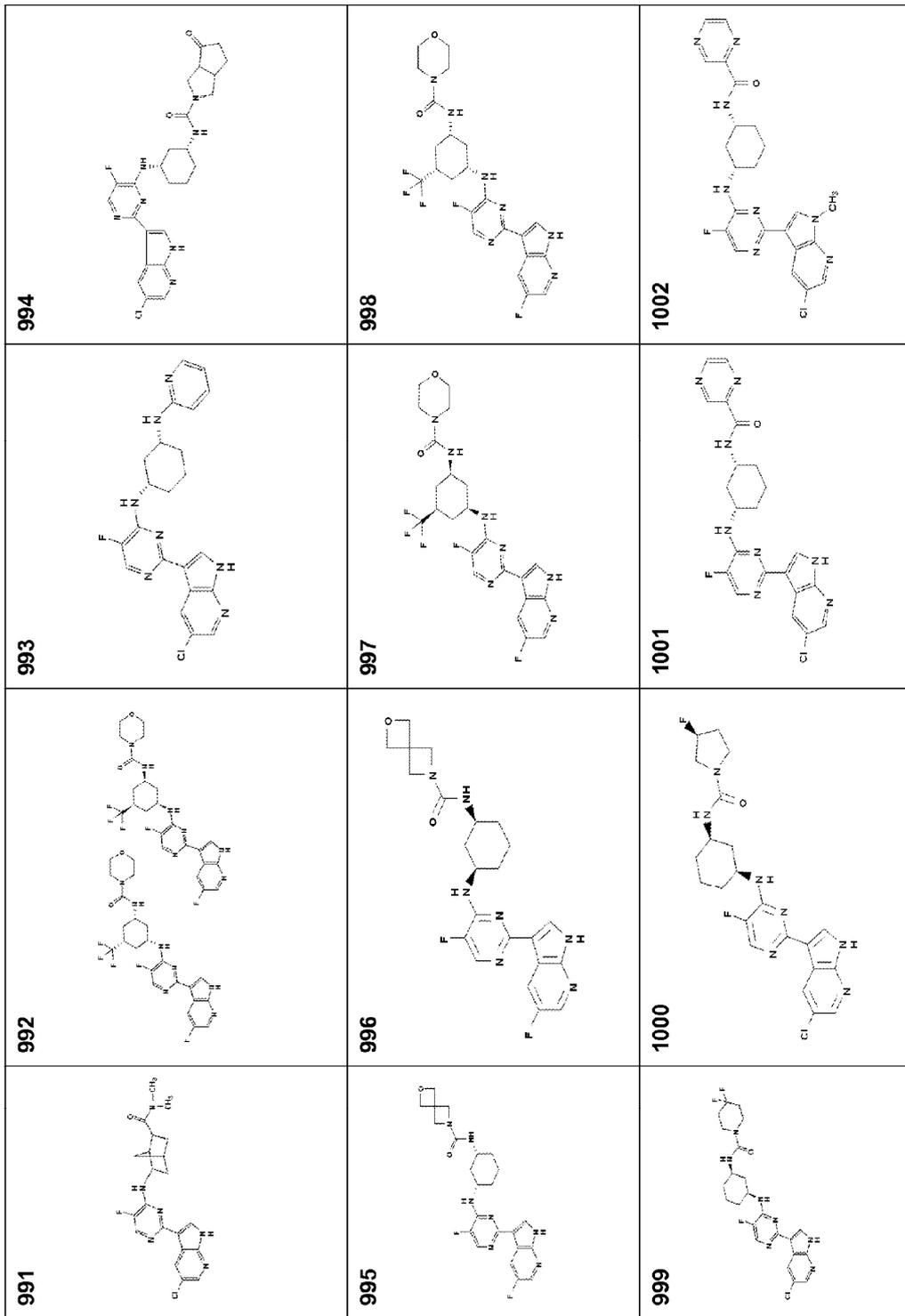


FIG. 6

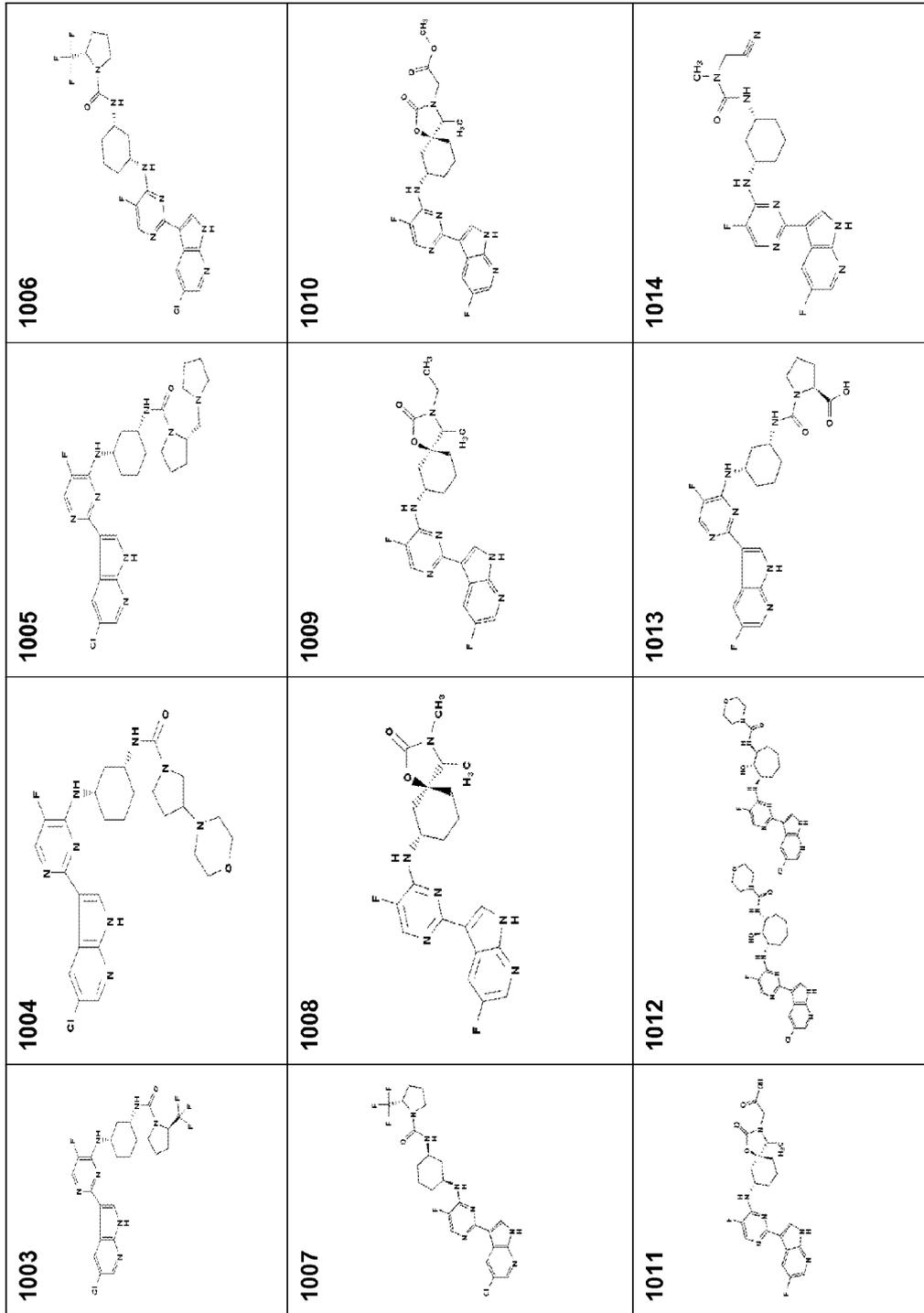


FIG. 6

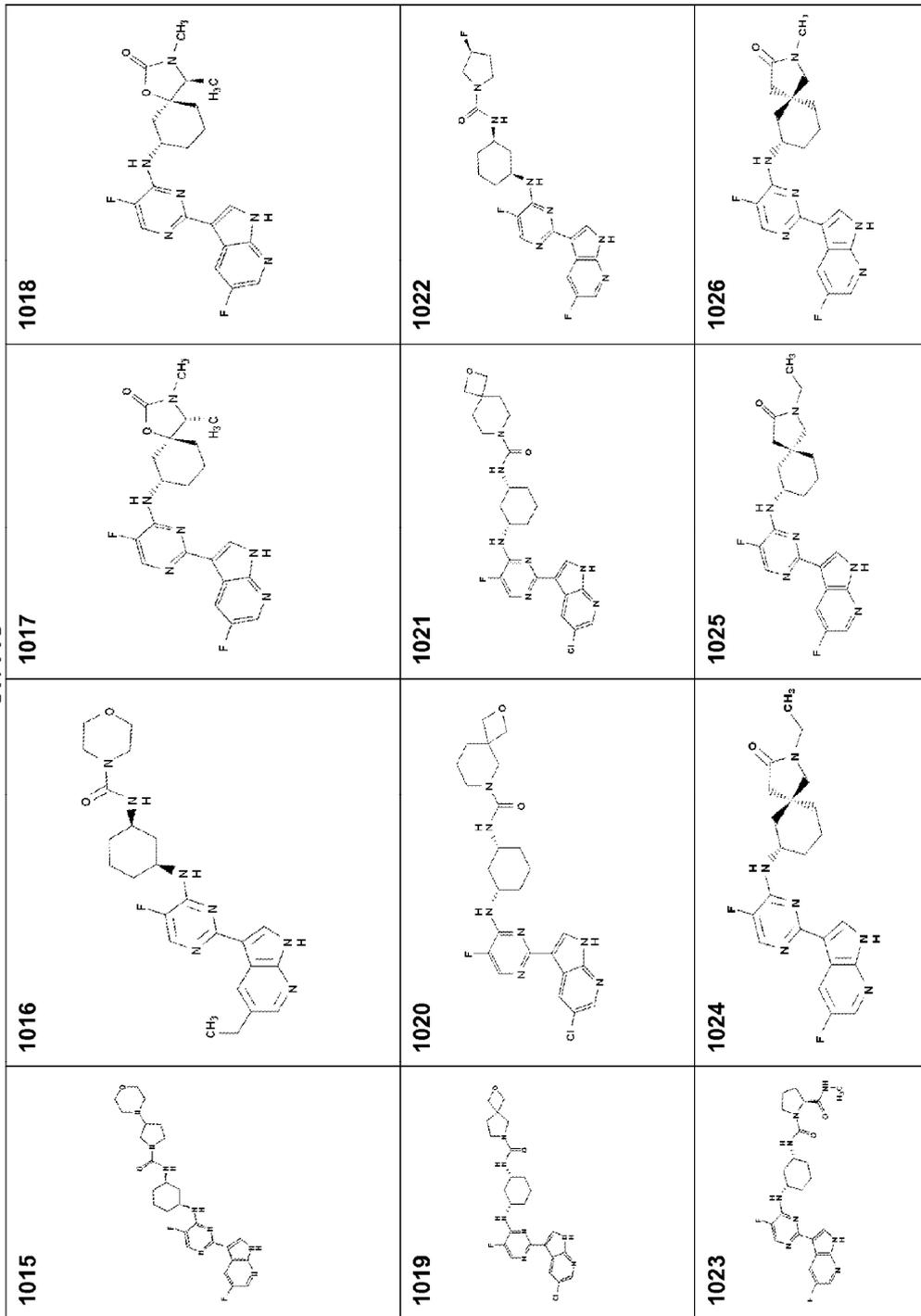


FIG. 6

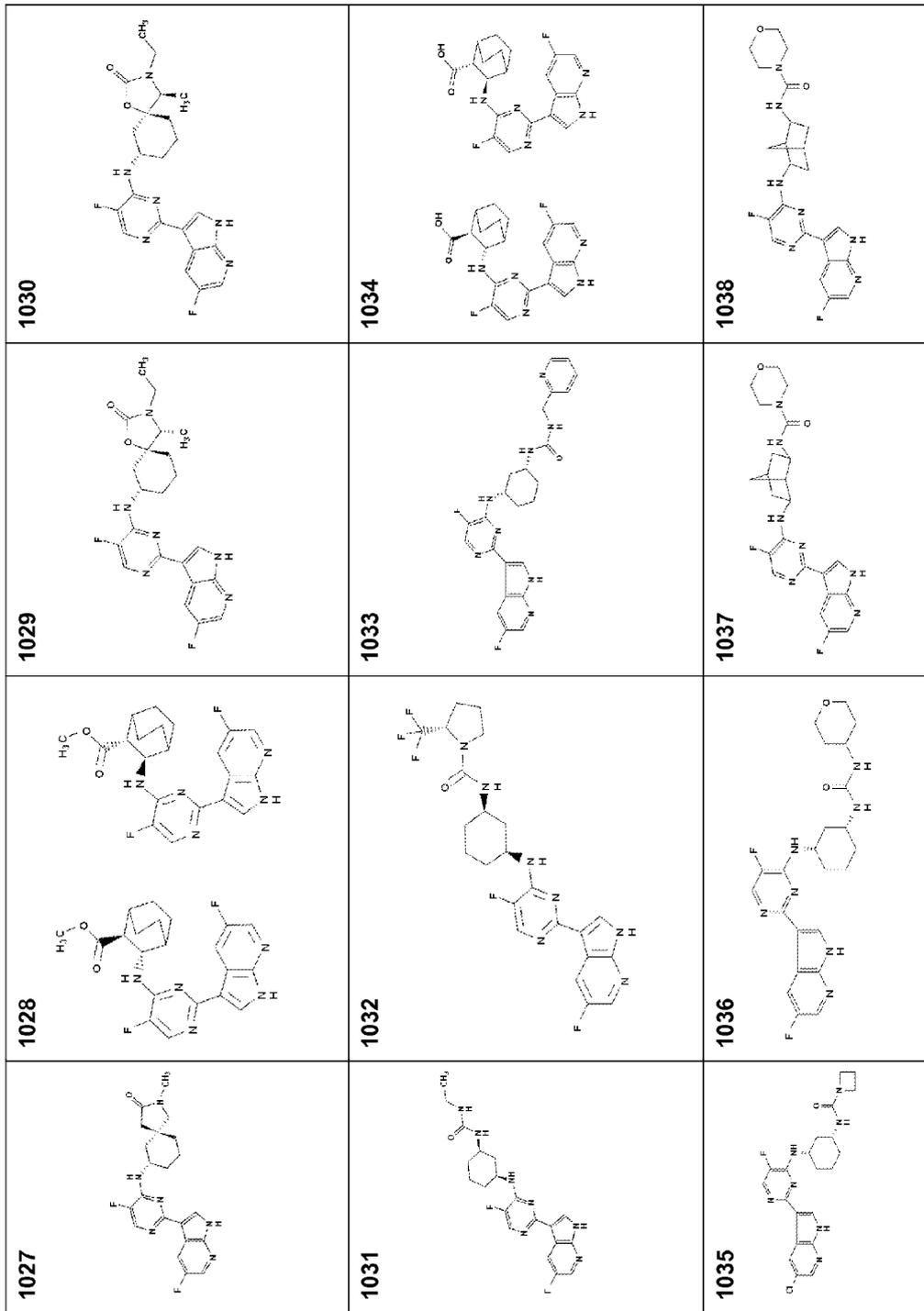


FIG. 6

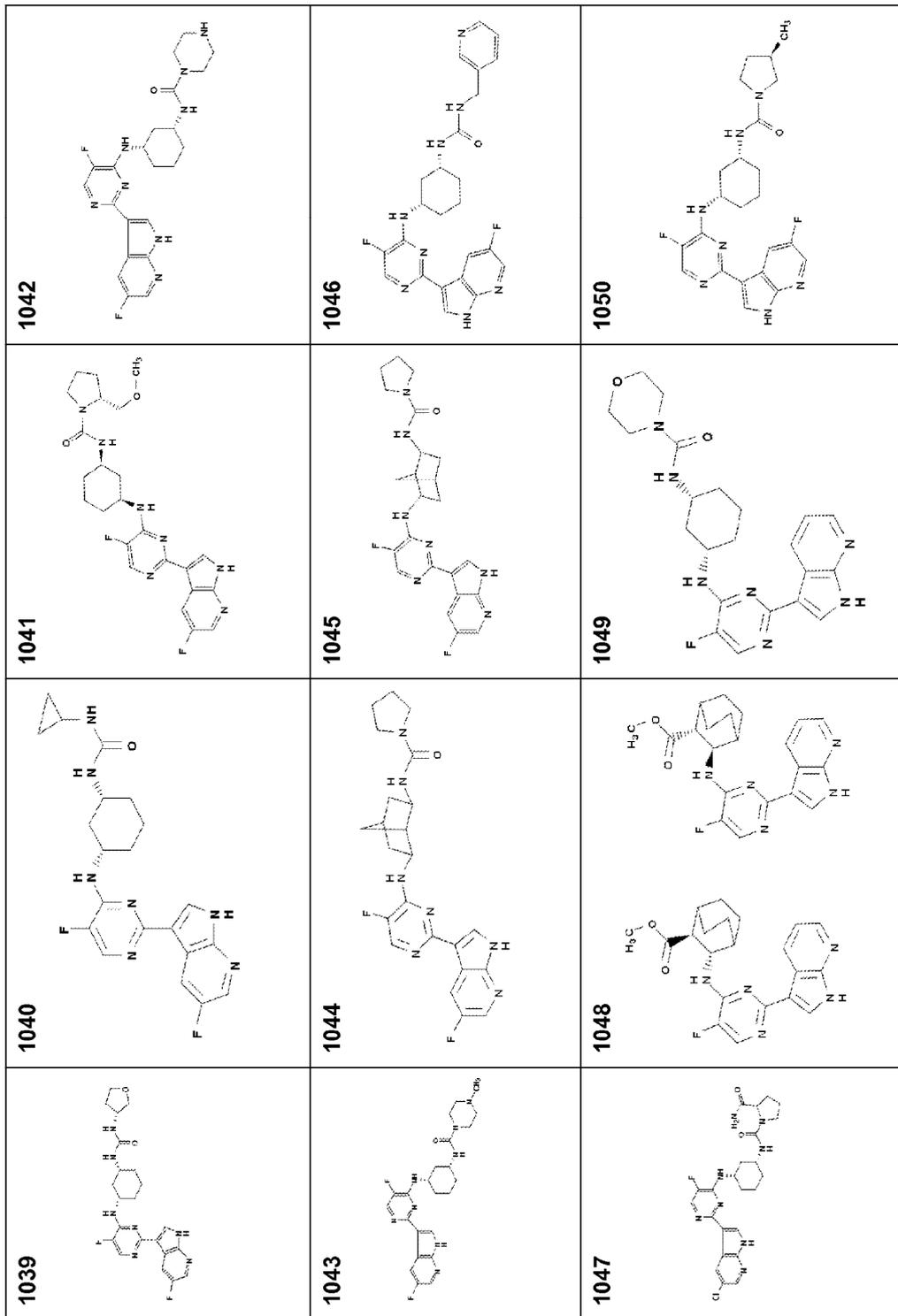


FIG. 6

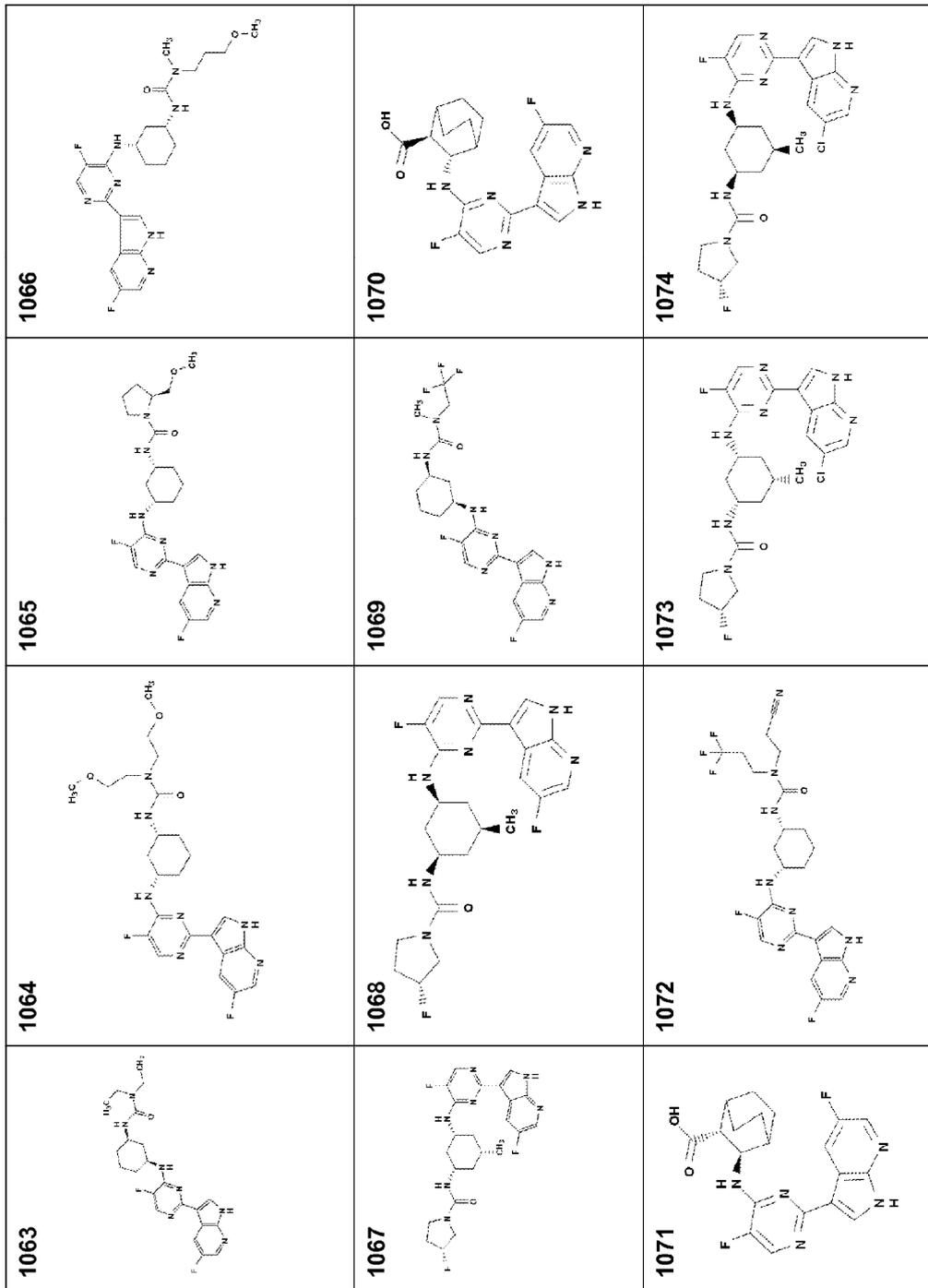


FIG. 6

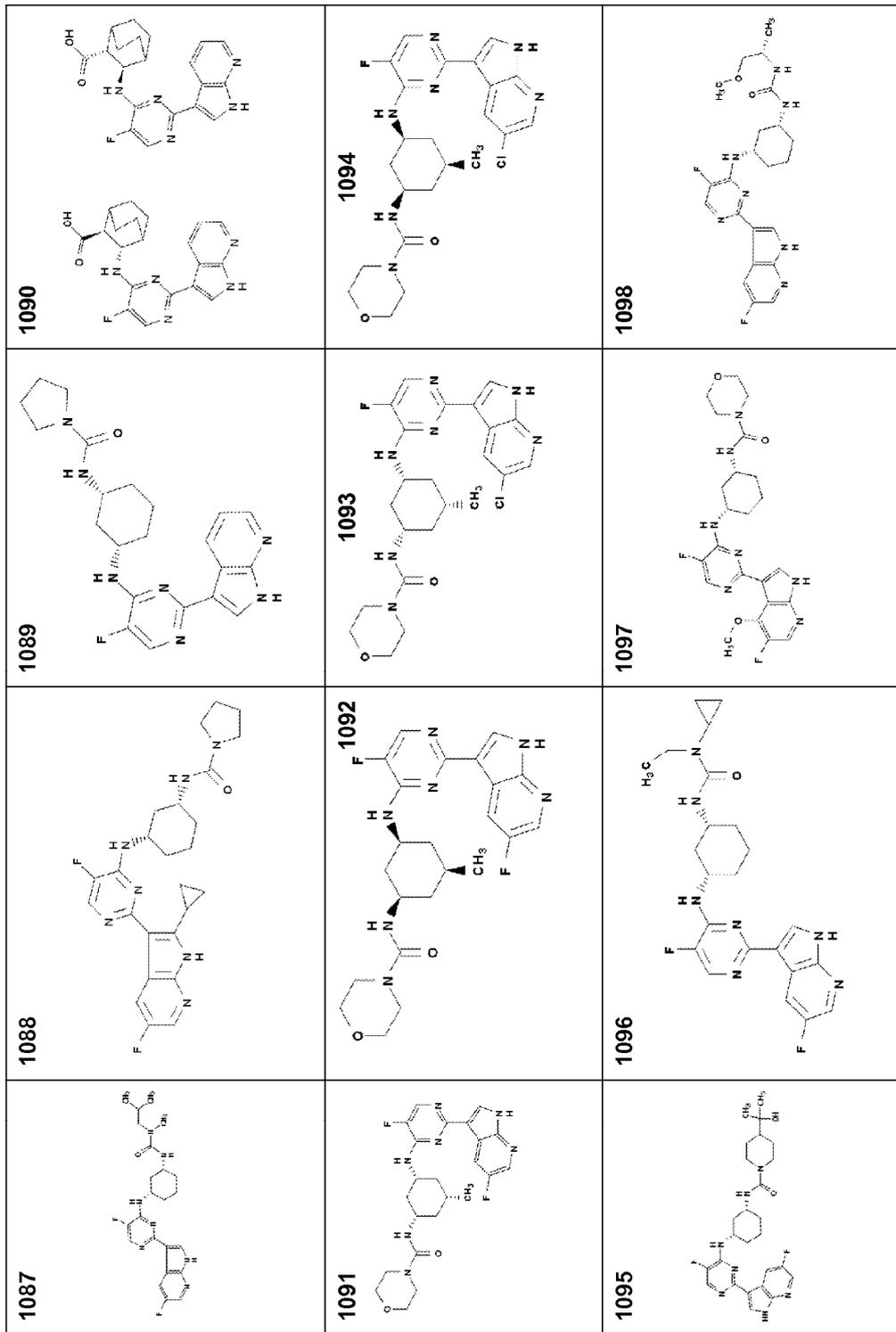


FIG. 6

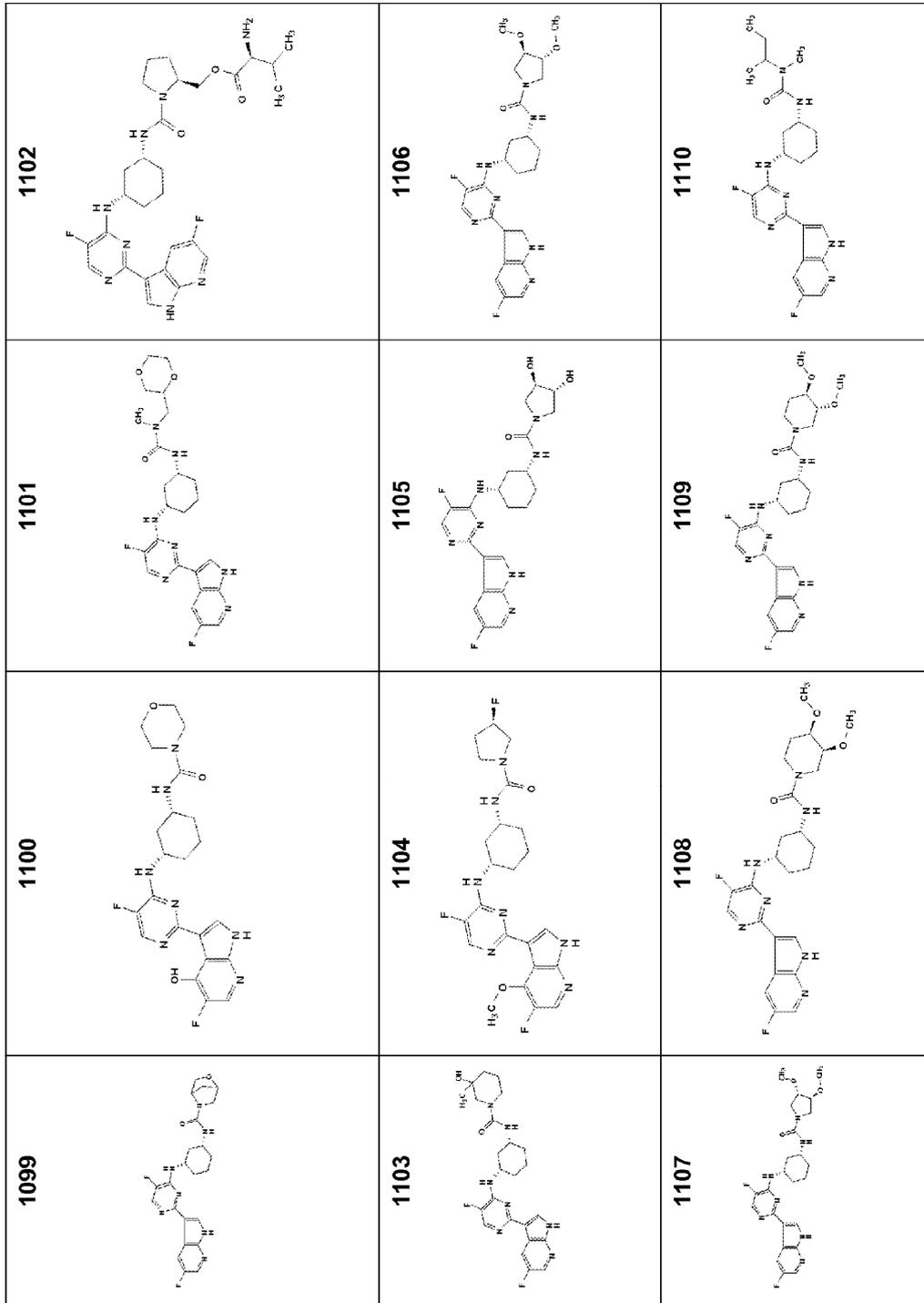


FIG. 6

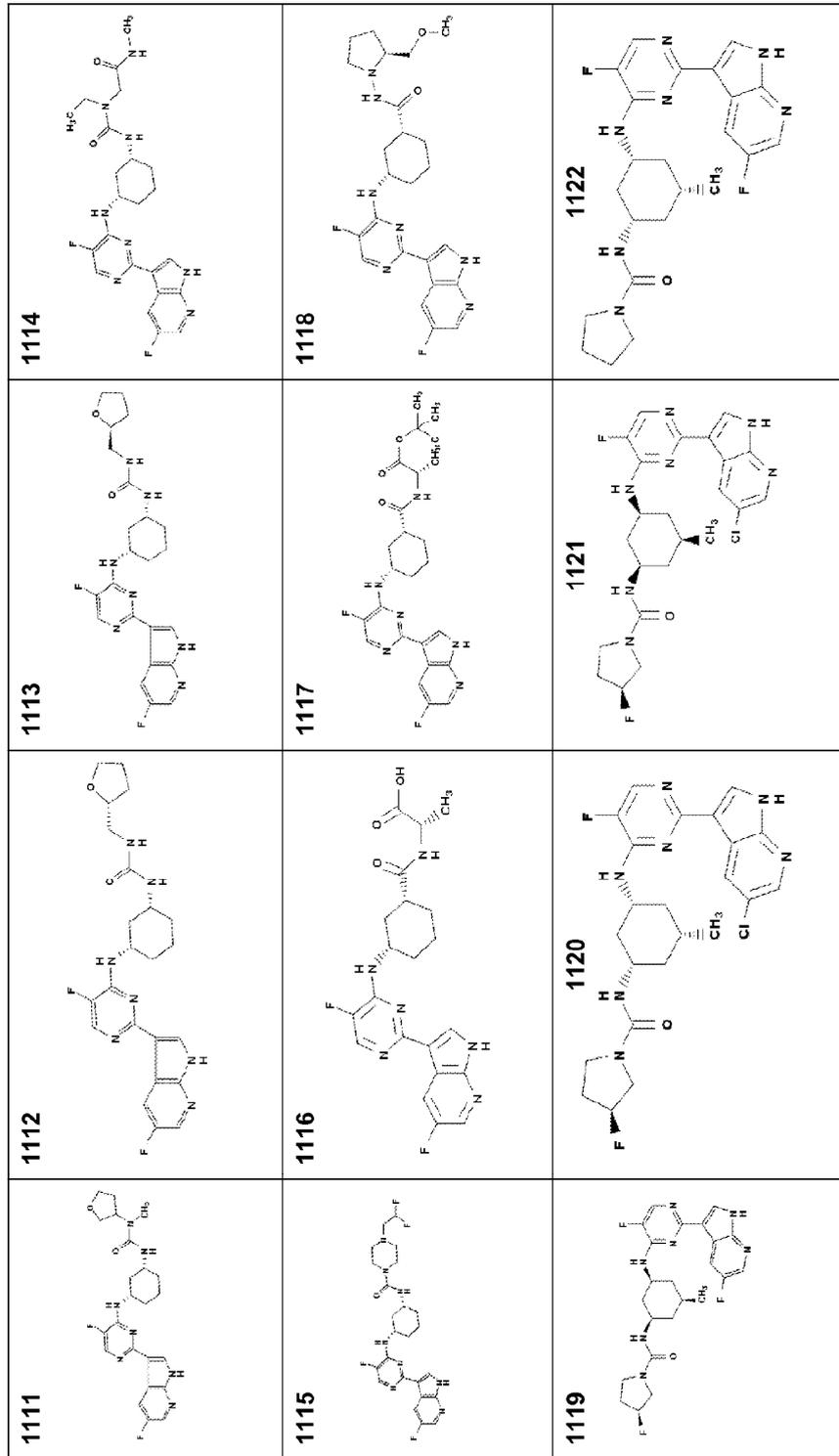


FIG. 6

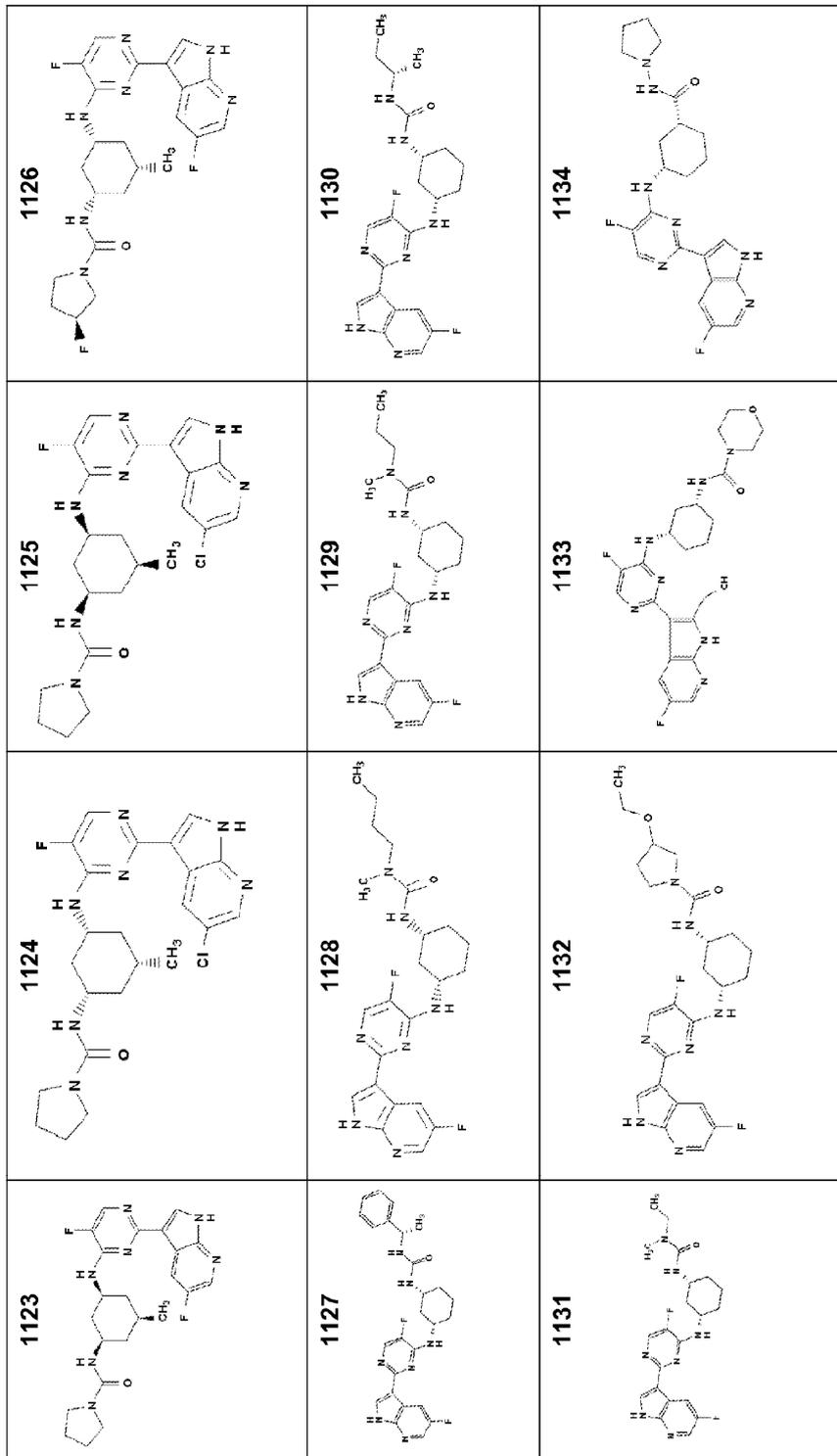


FIG. 6

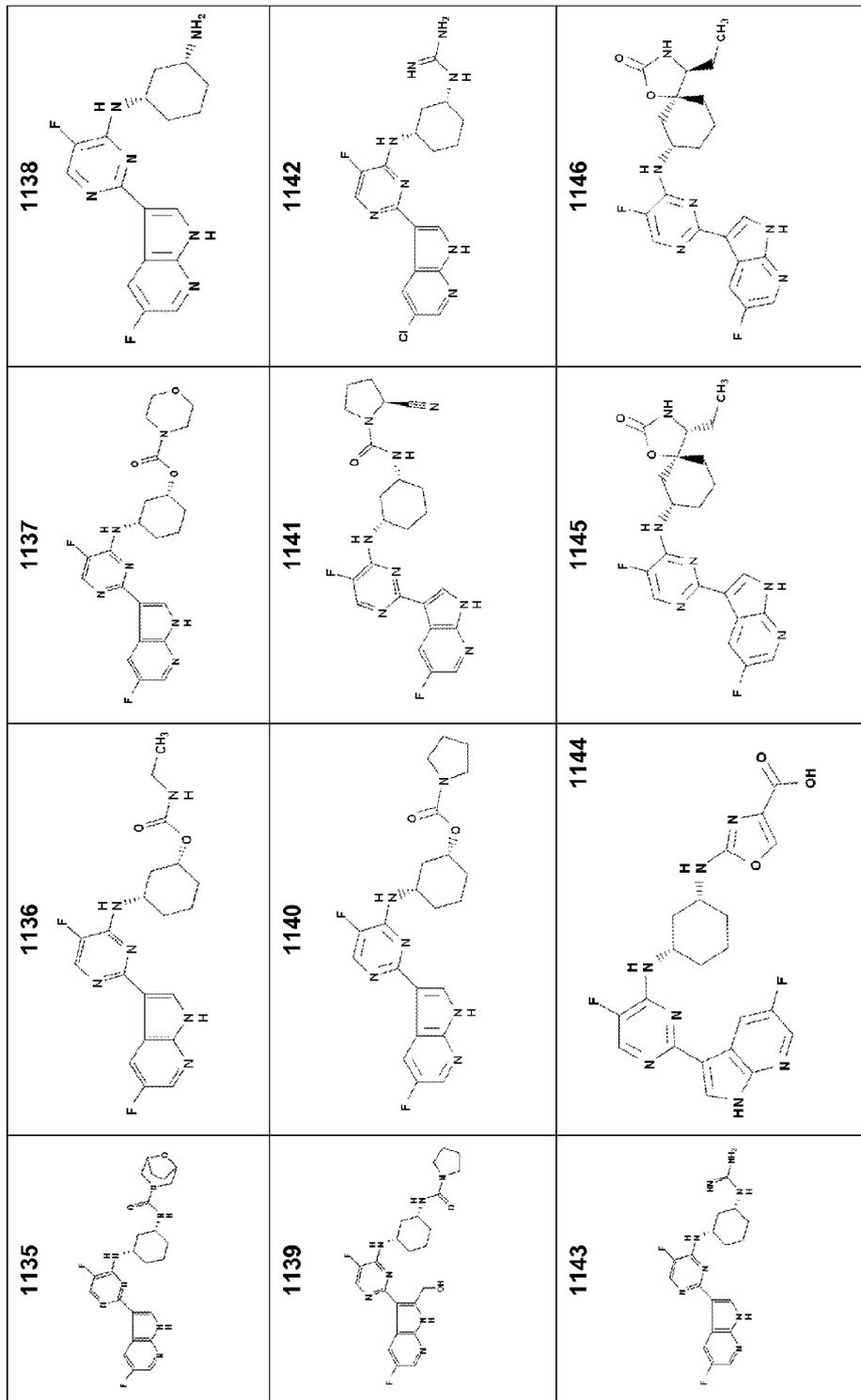


FIG. 6

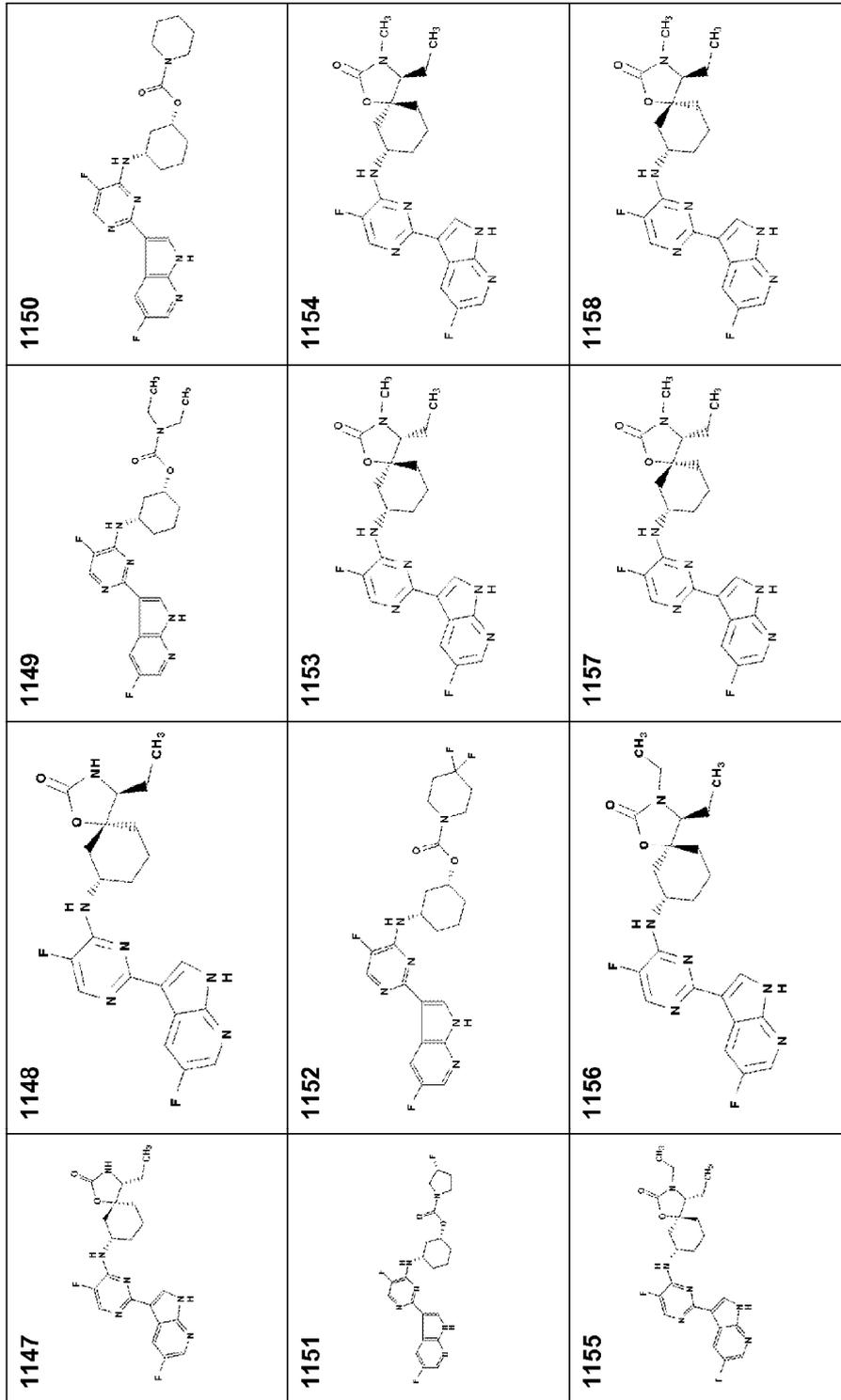


FIG. 6

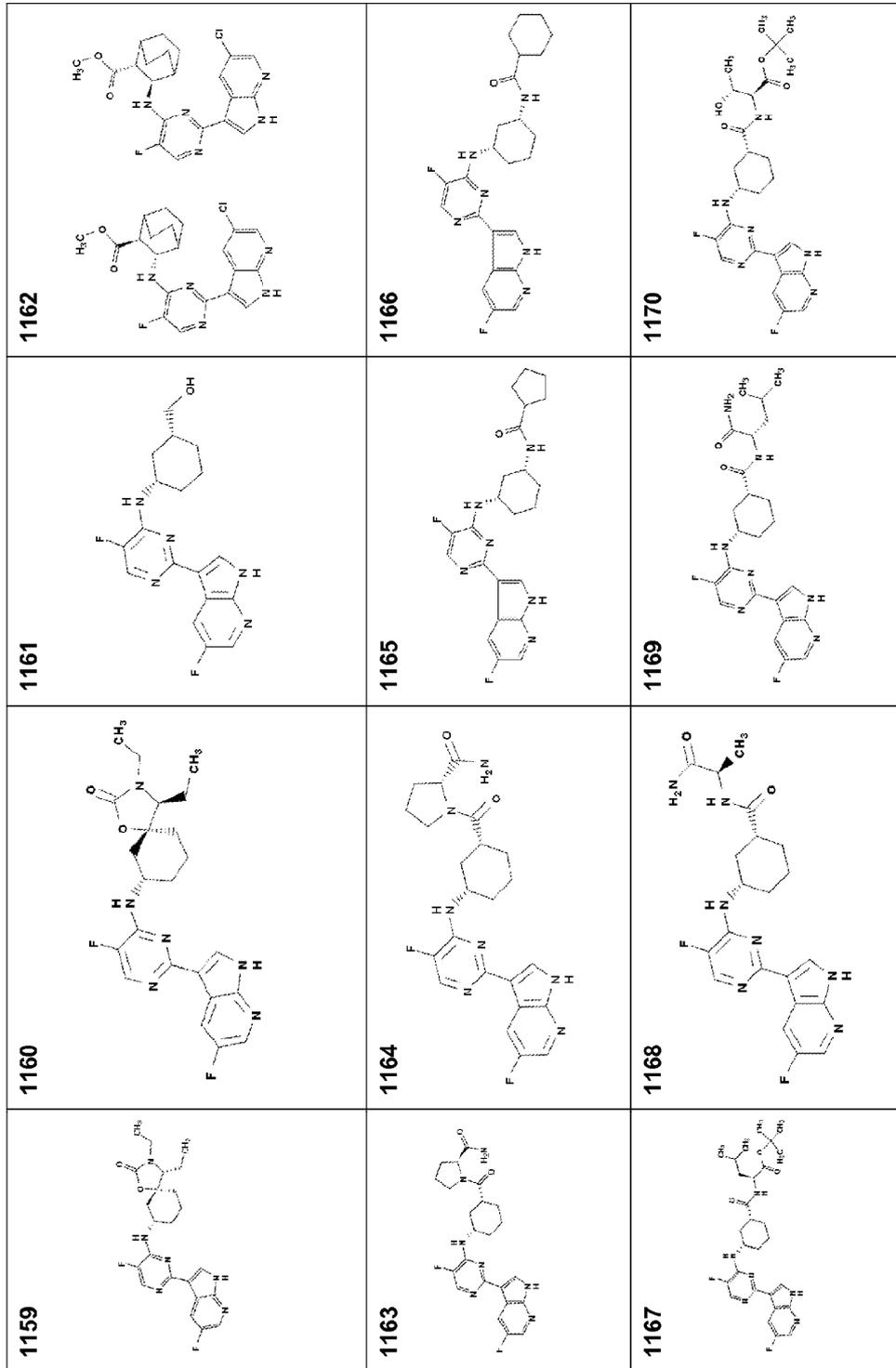


FIG. 6

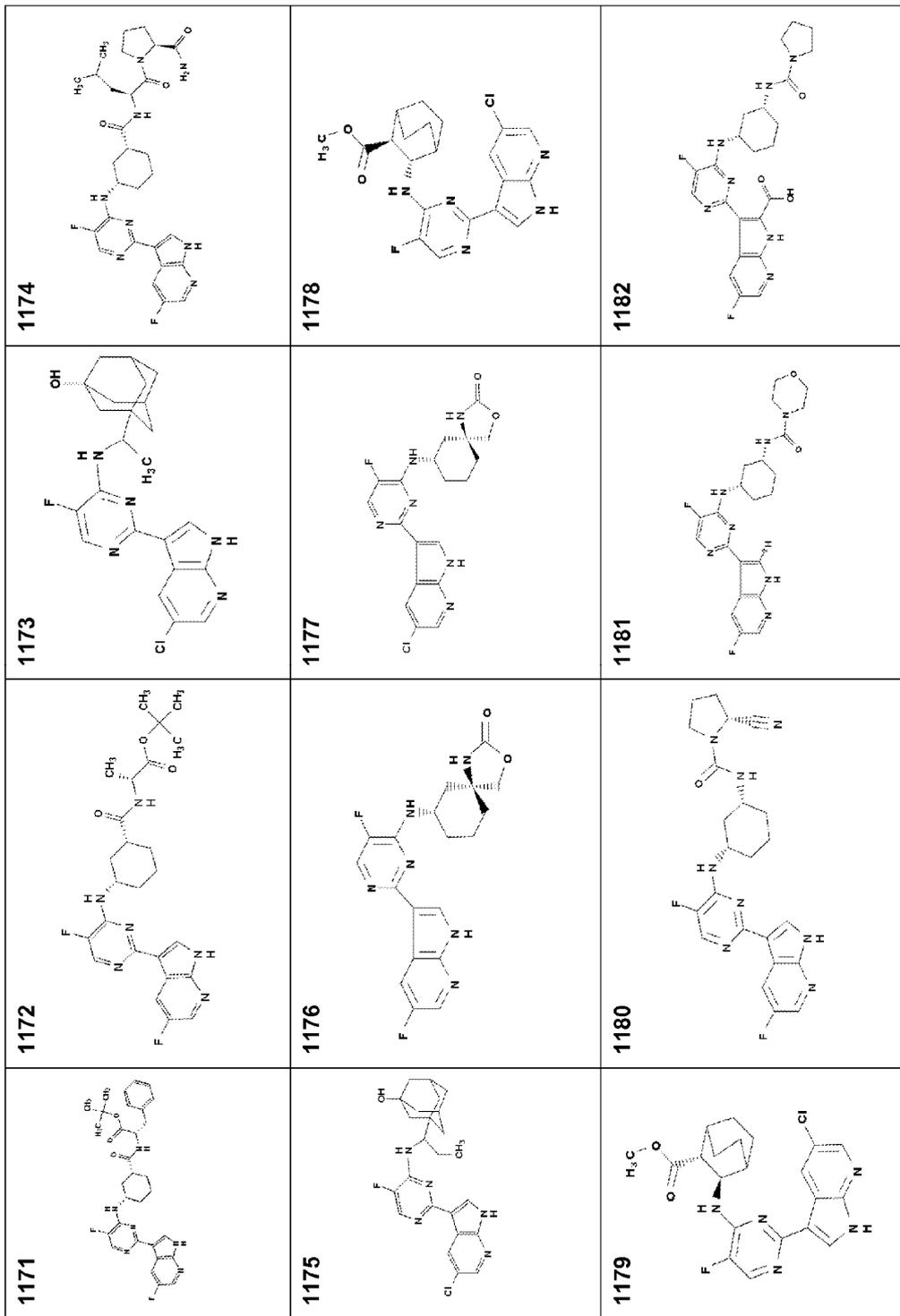


FIG. 6

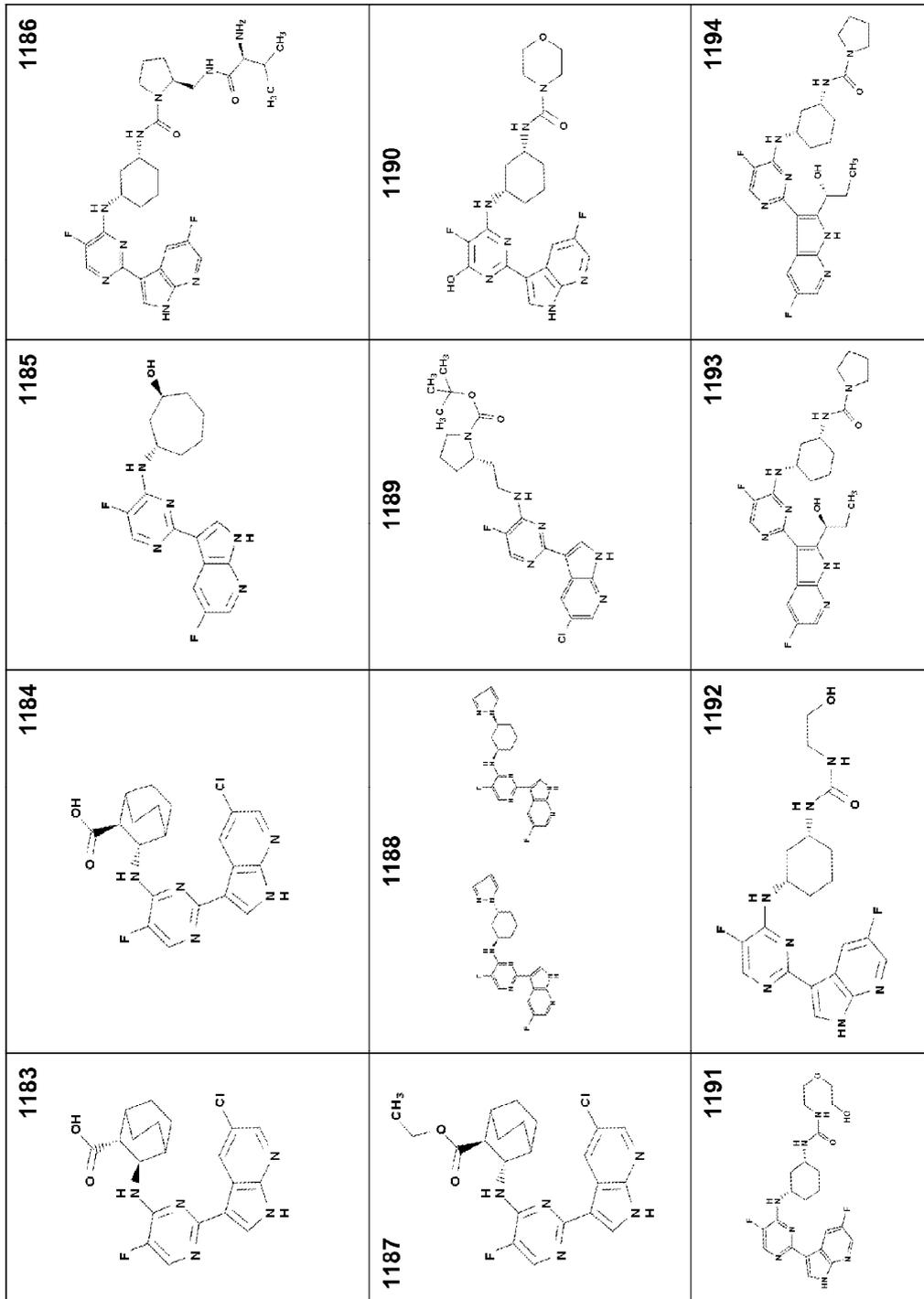


FIG. 6

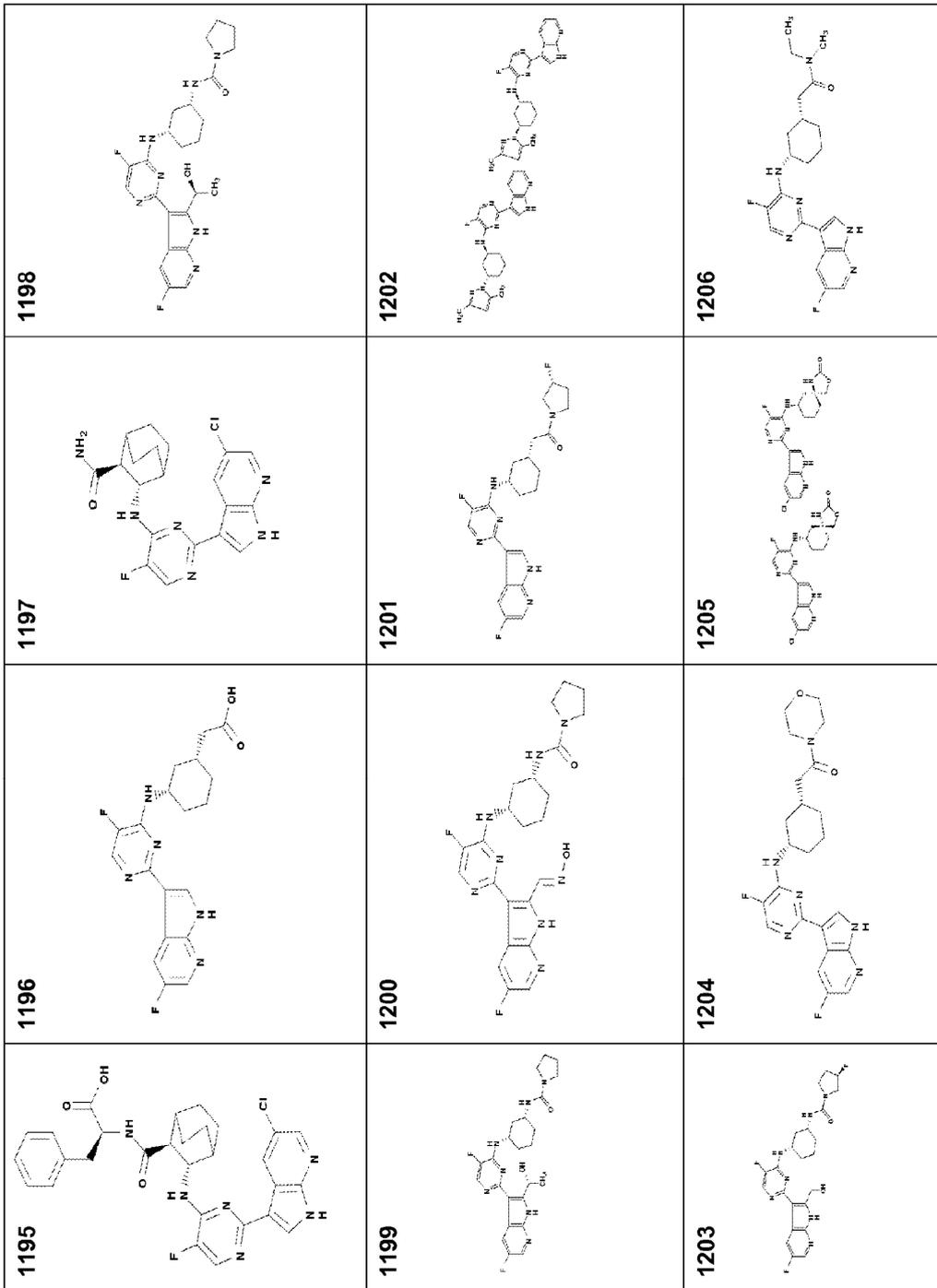


FIG. 6

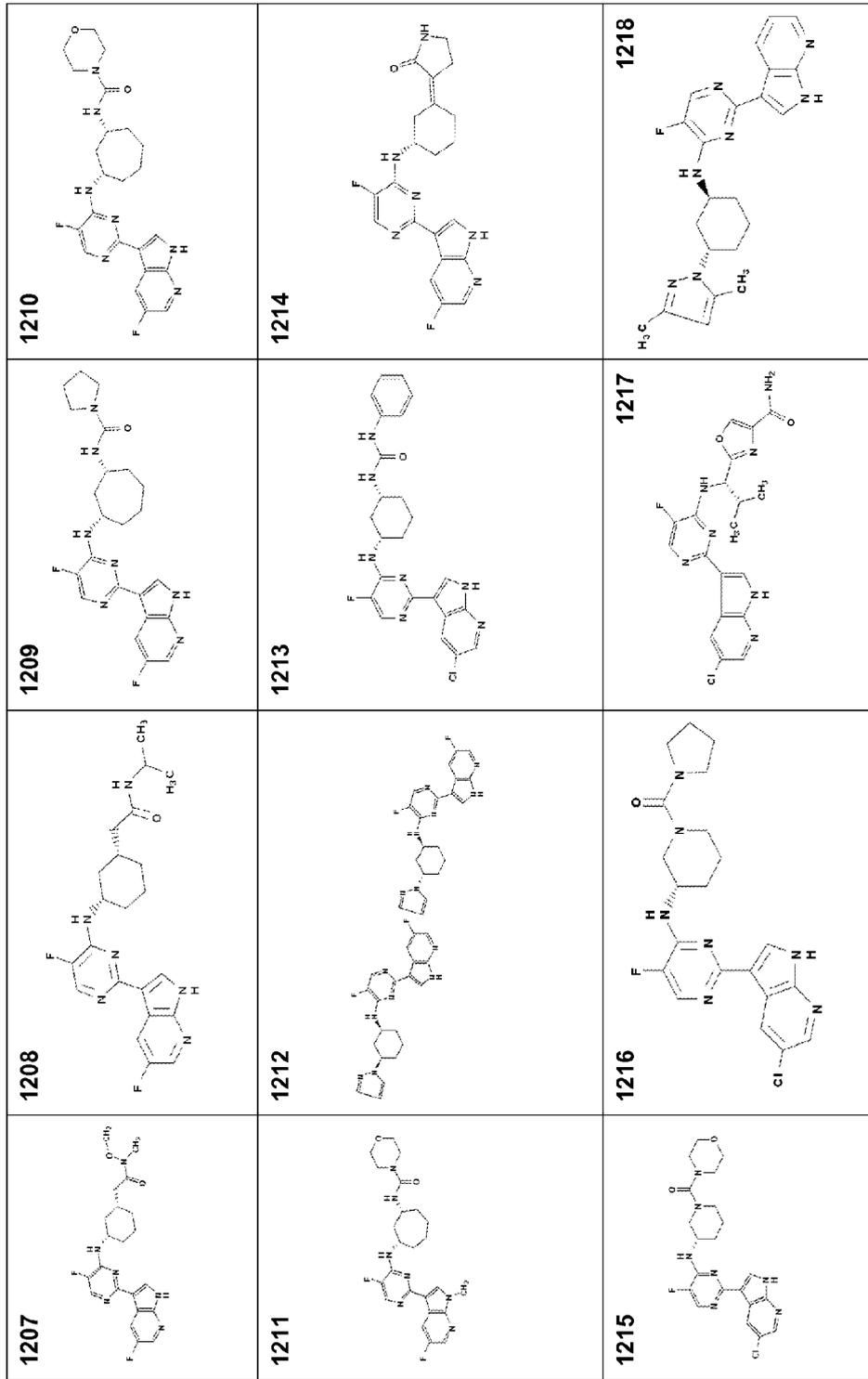


FIG. 6

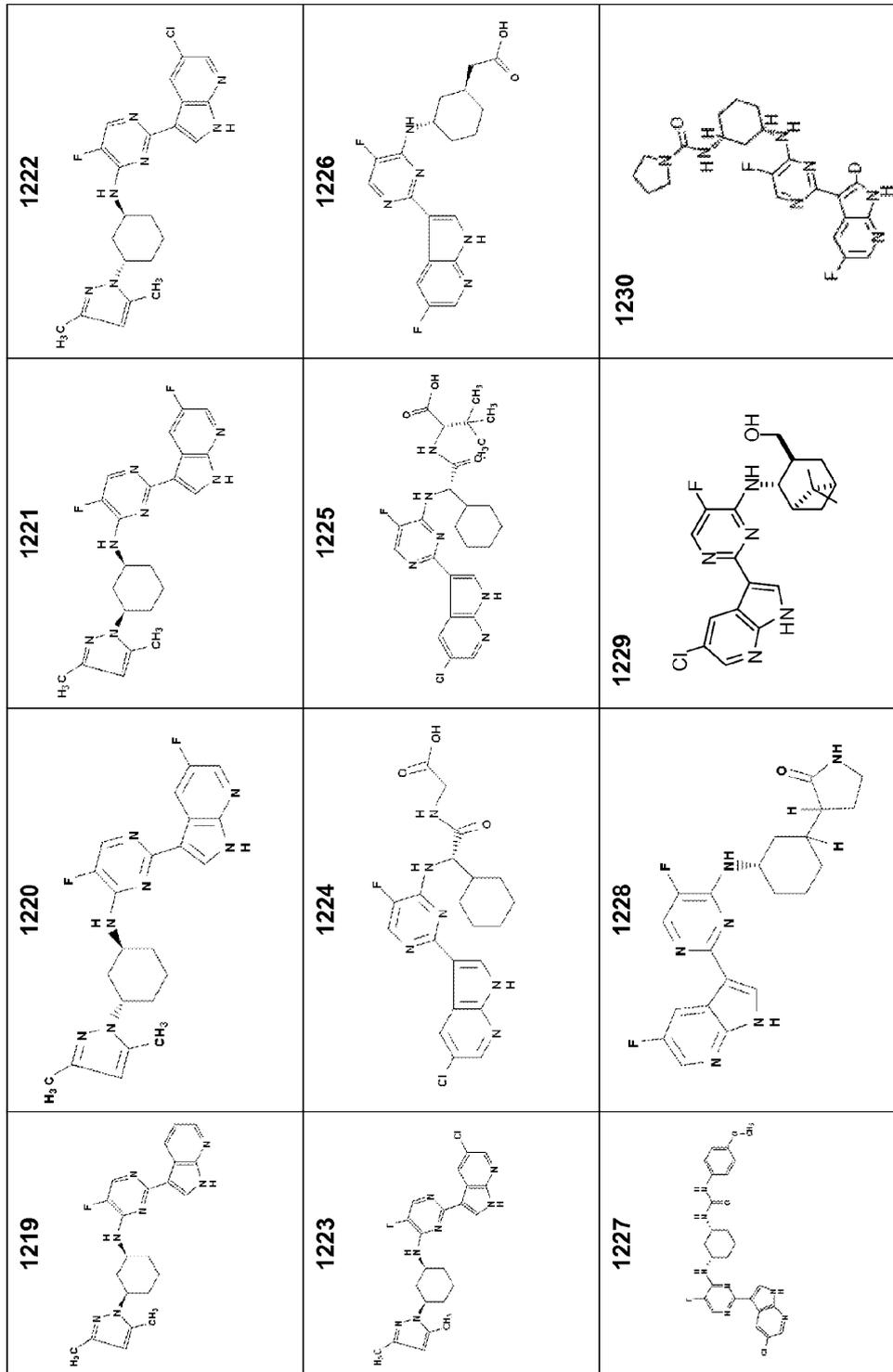


FIG. 6

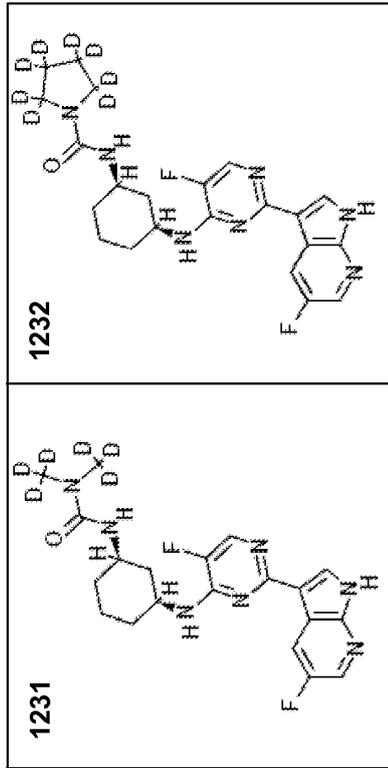


FIG. 6

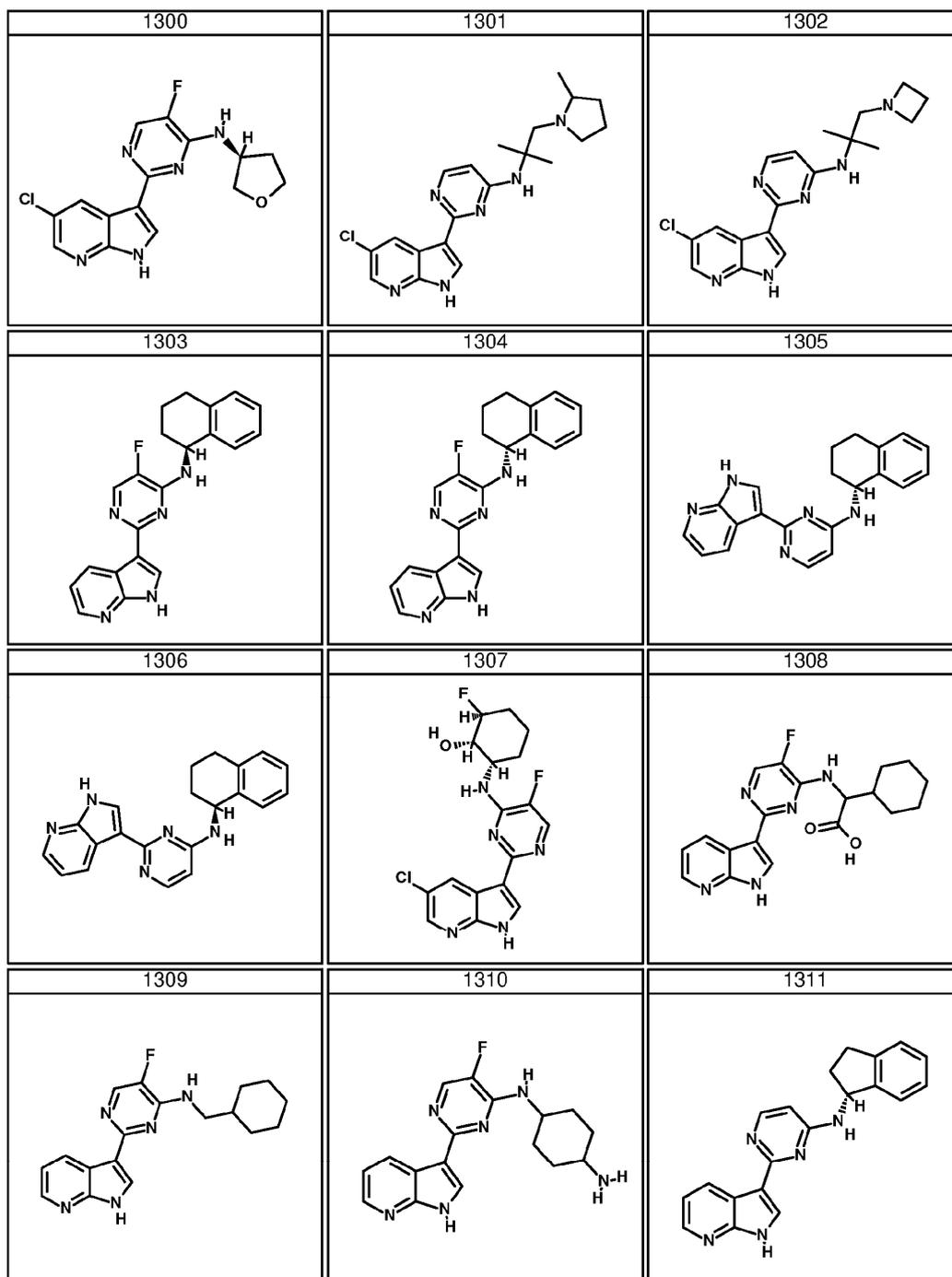


FIG. 7

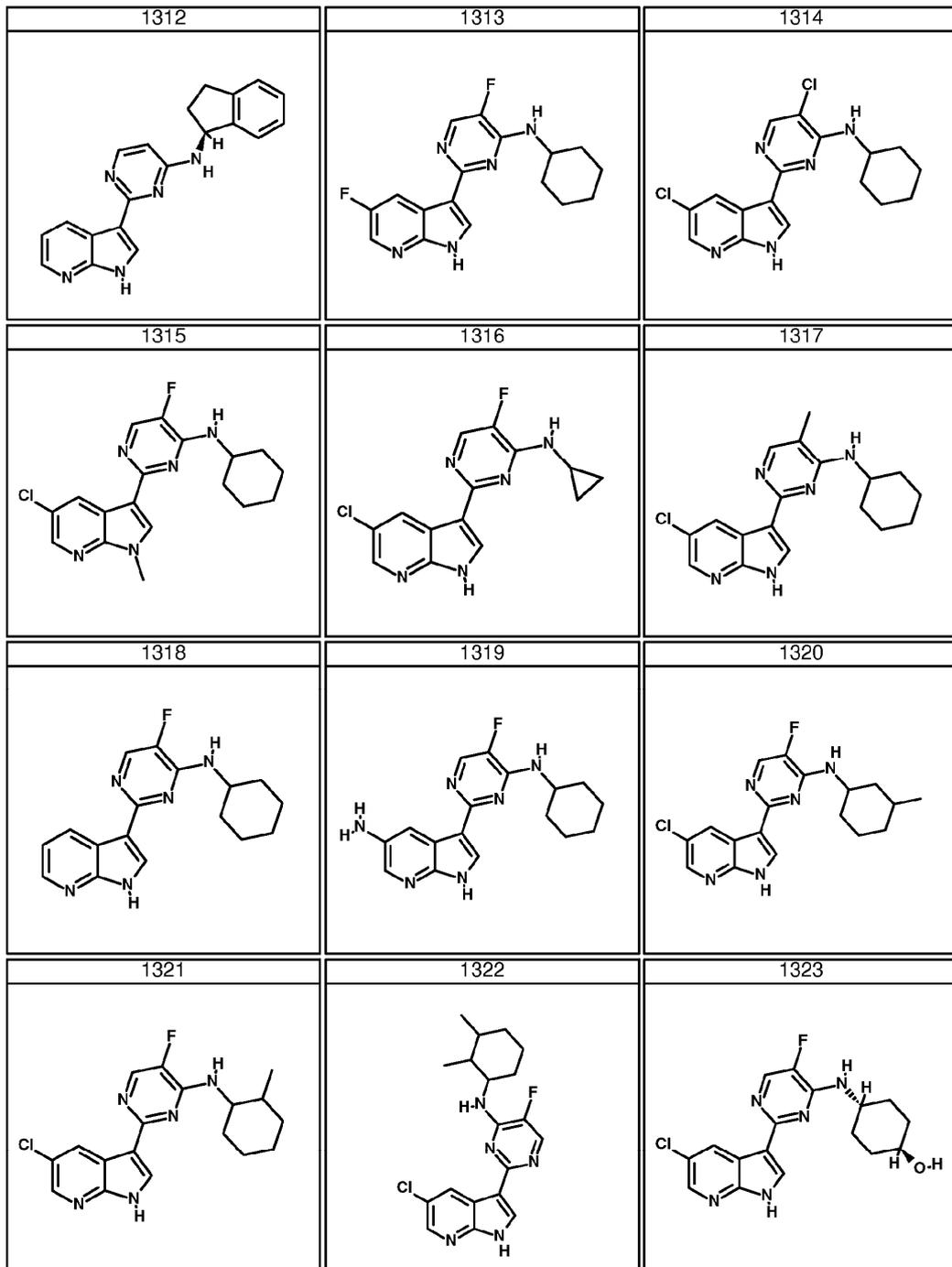


FIG. 7

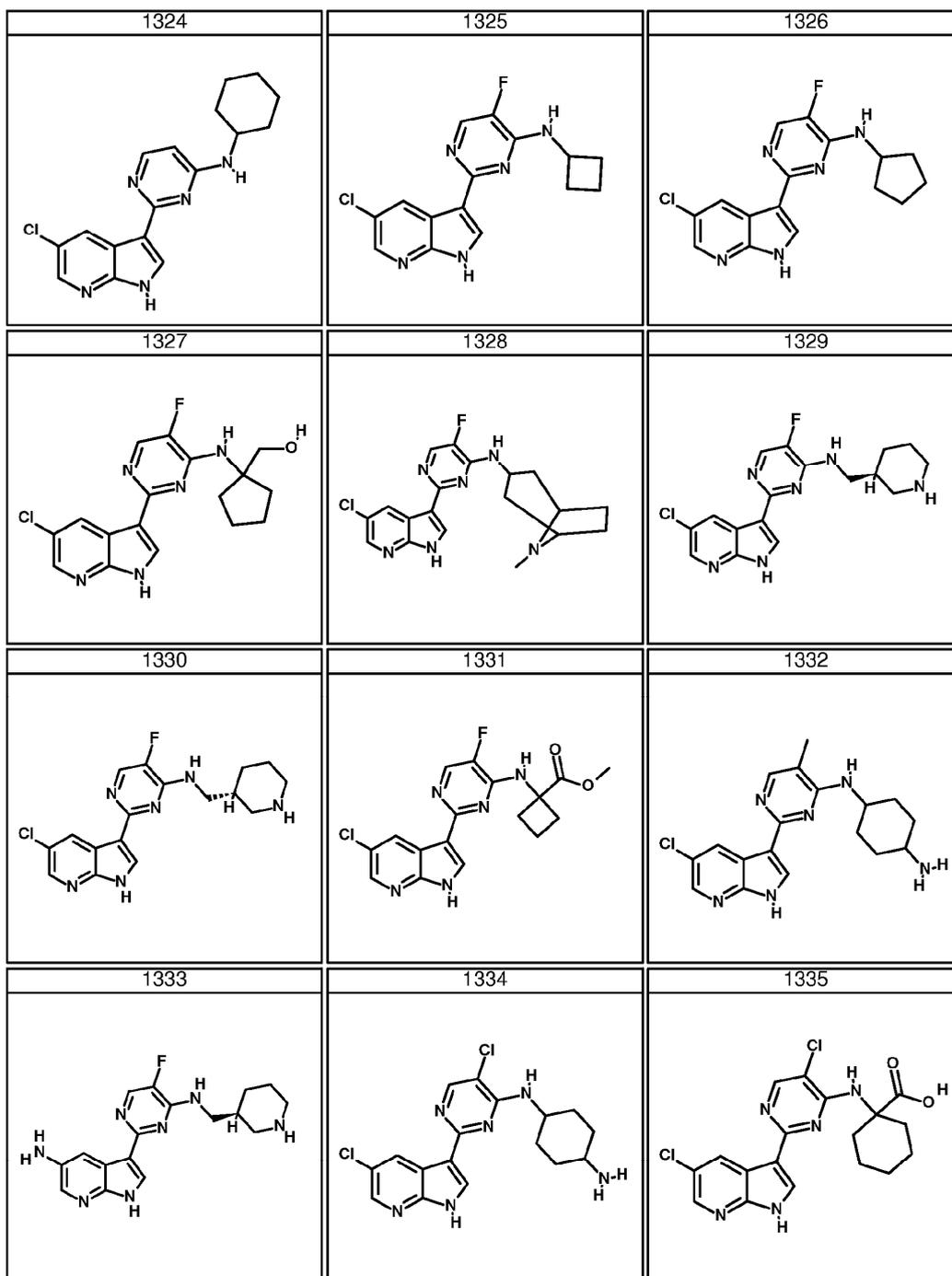


FIG. 7

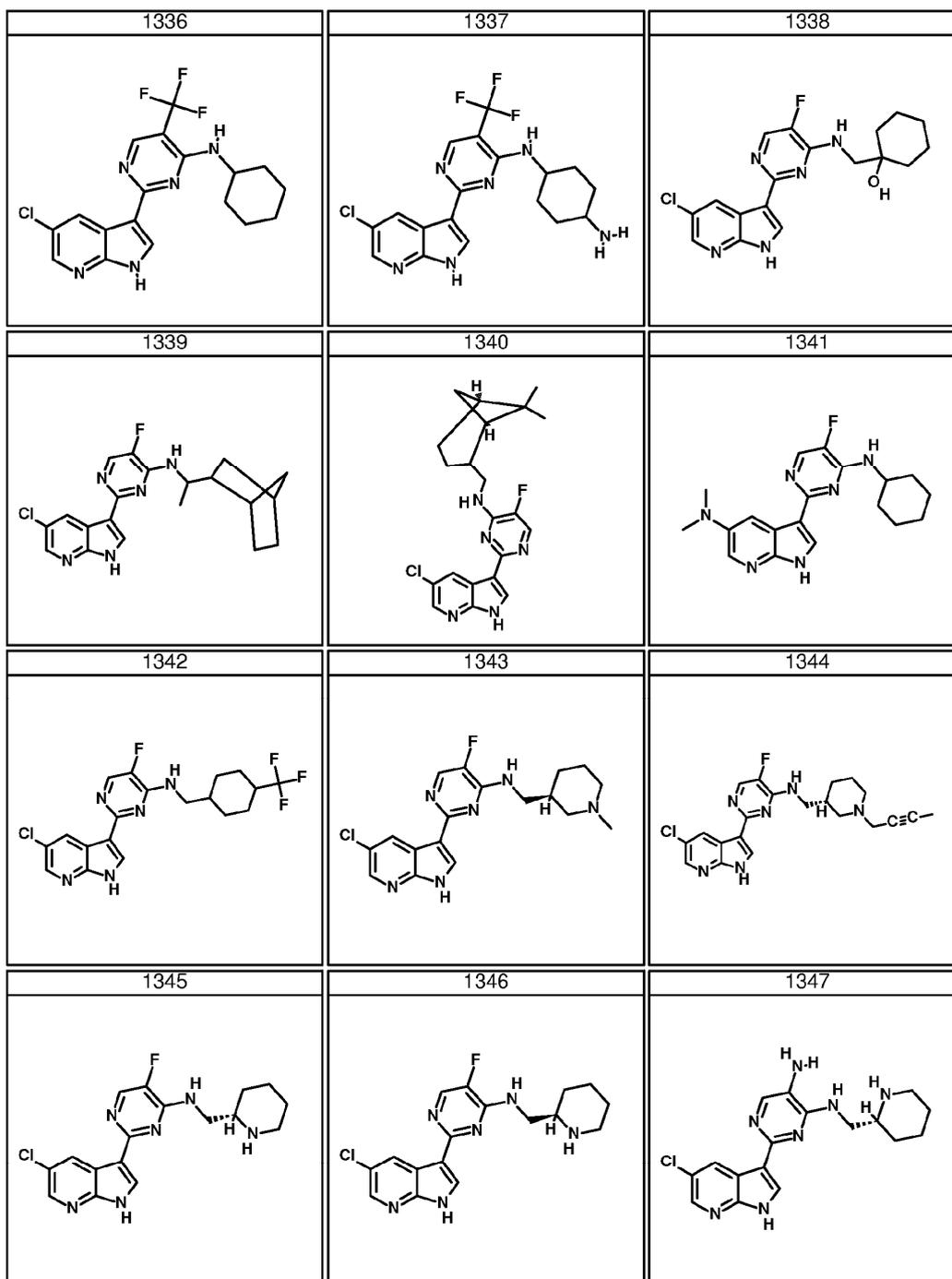


FIG. 7

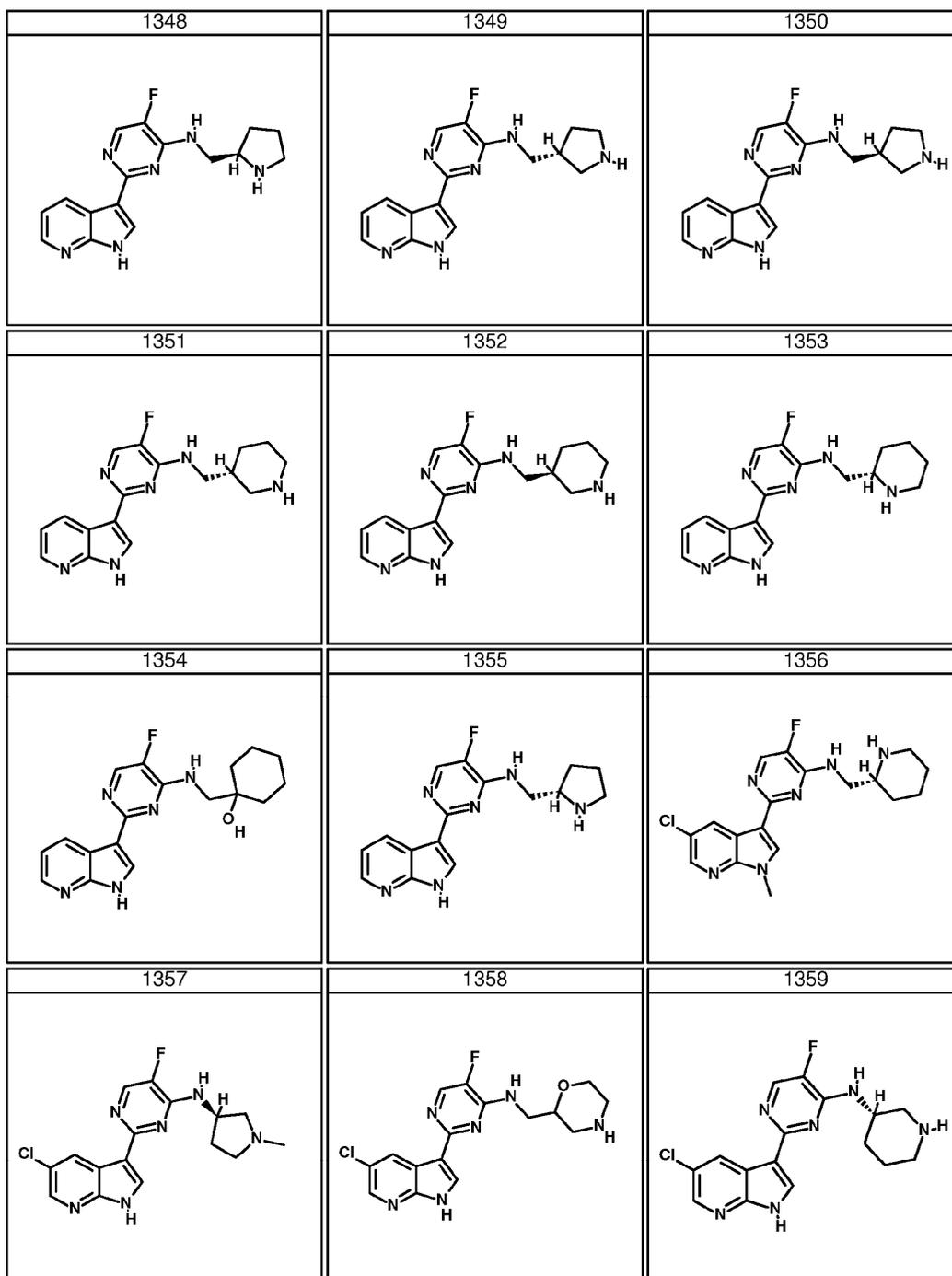


FIG. 7

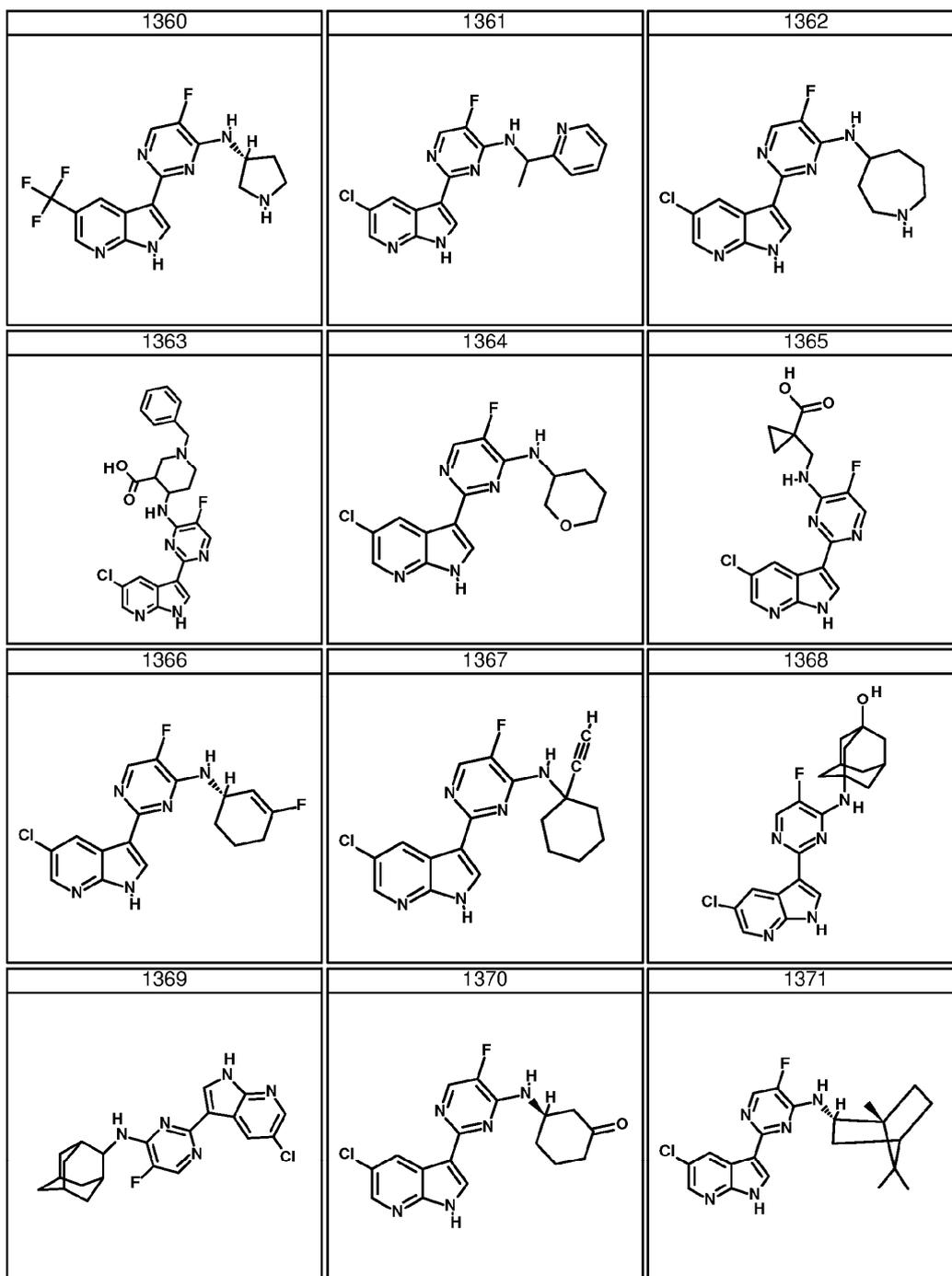


FIG. 7

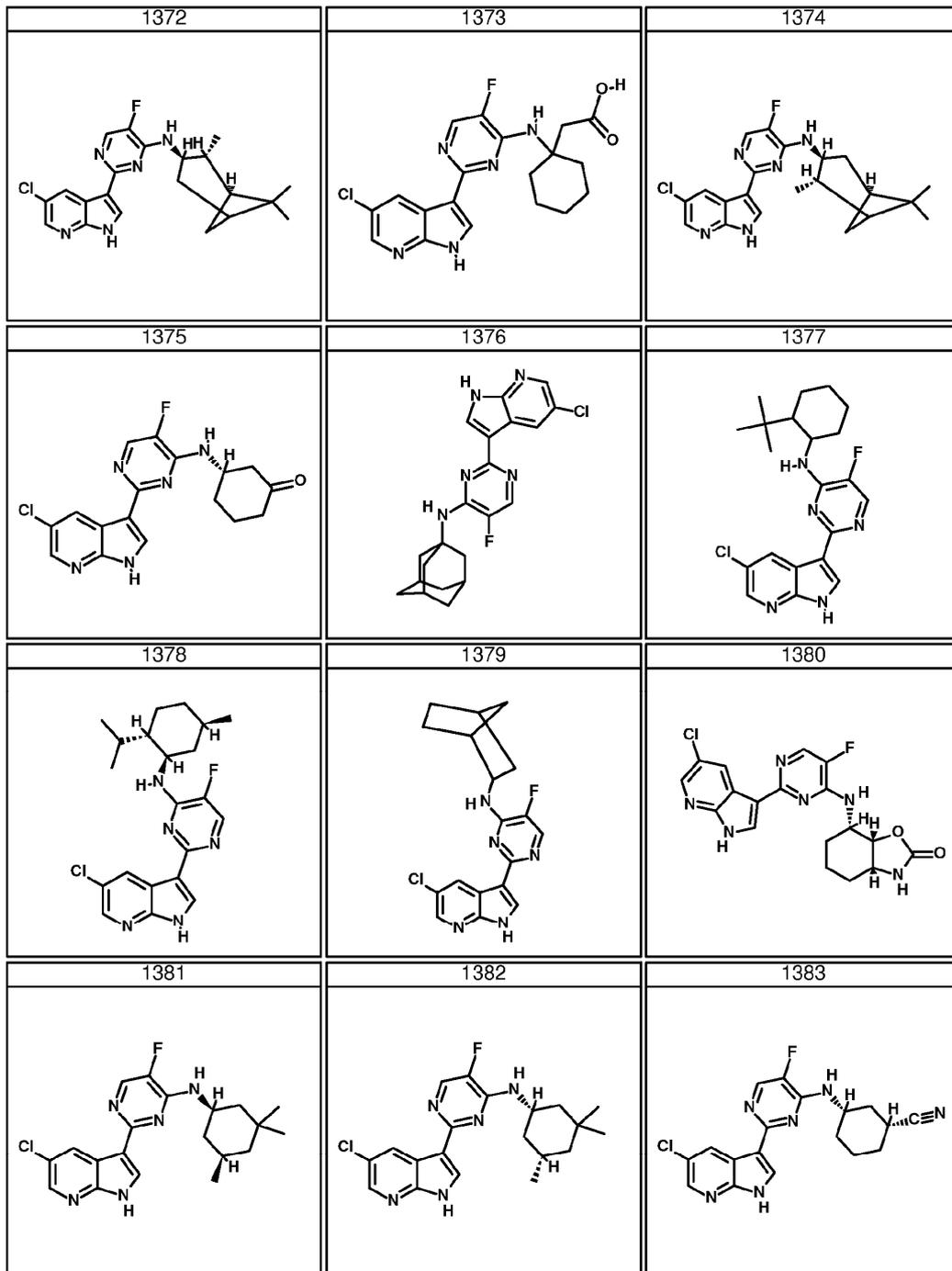


FIG. 7

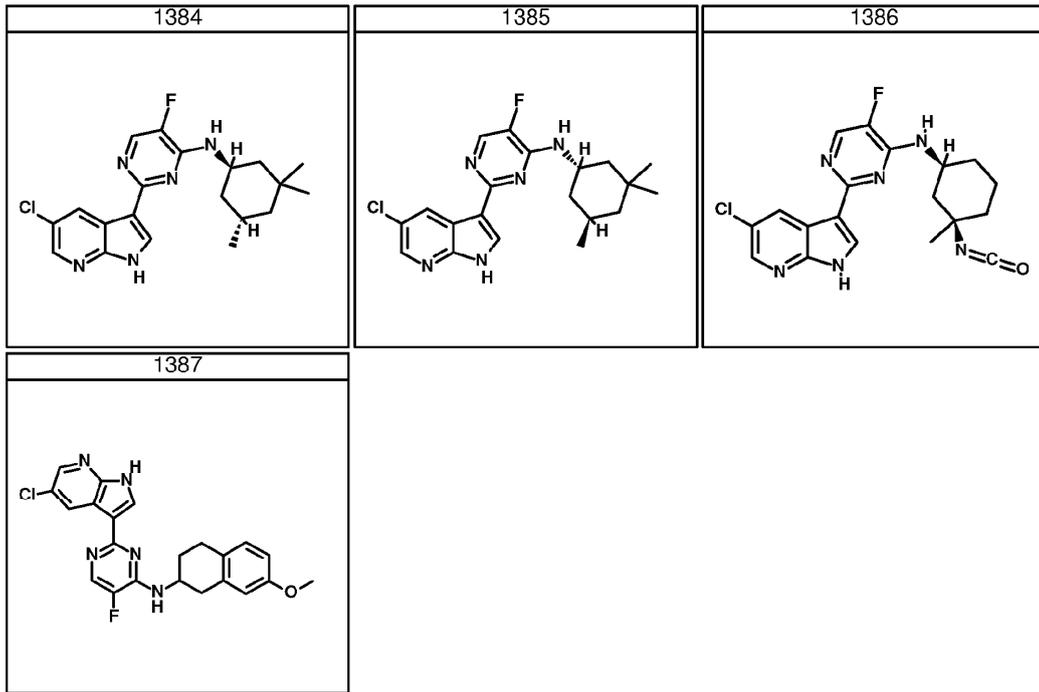


FIG. 7

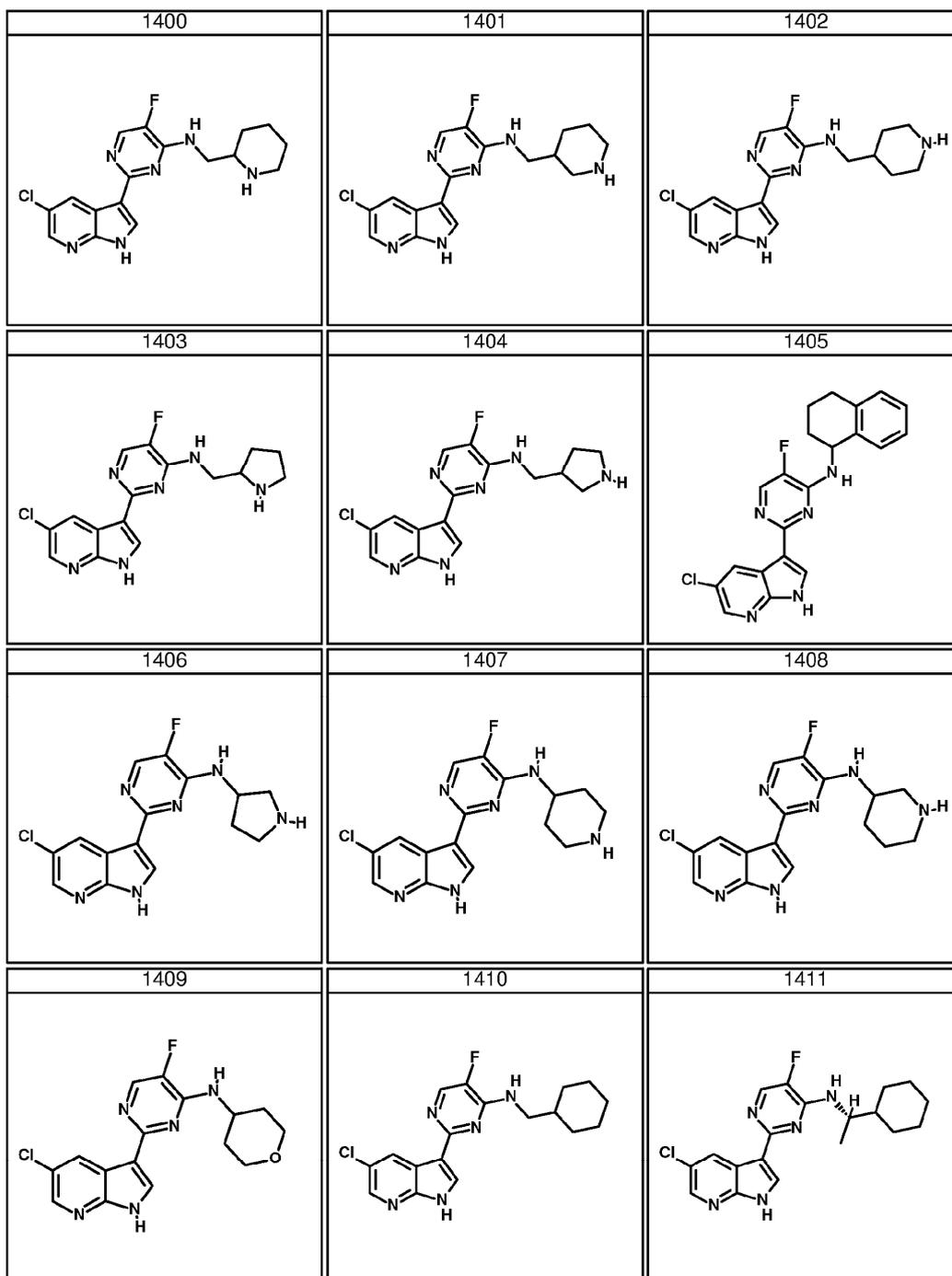


FIG. 8

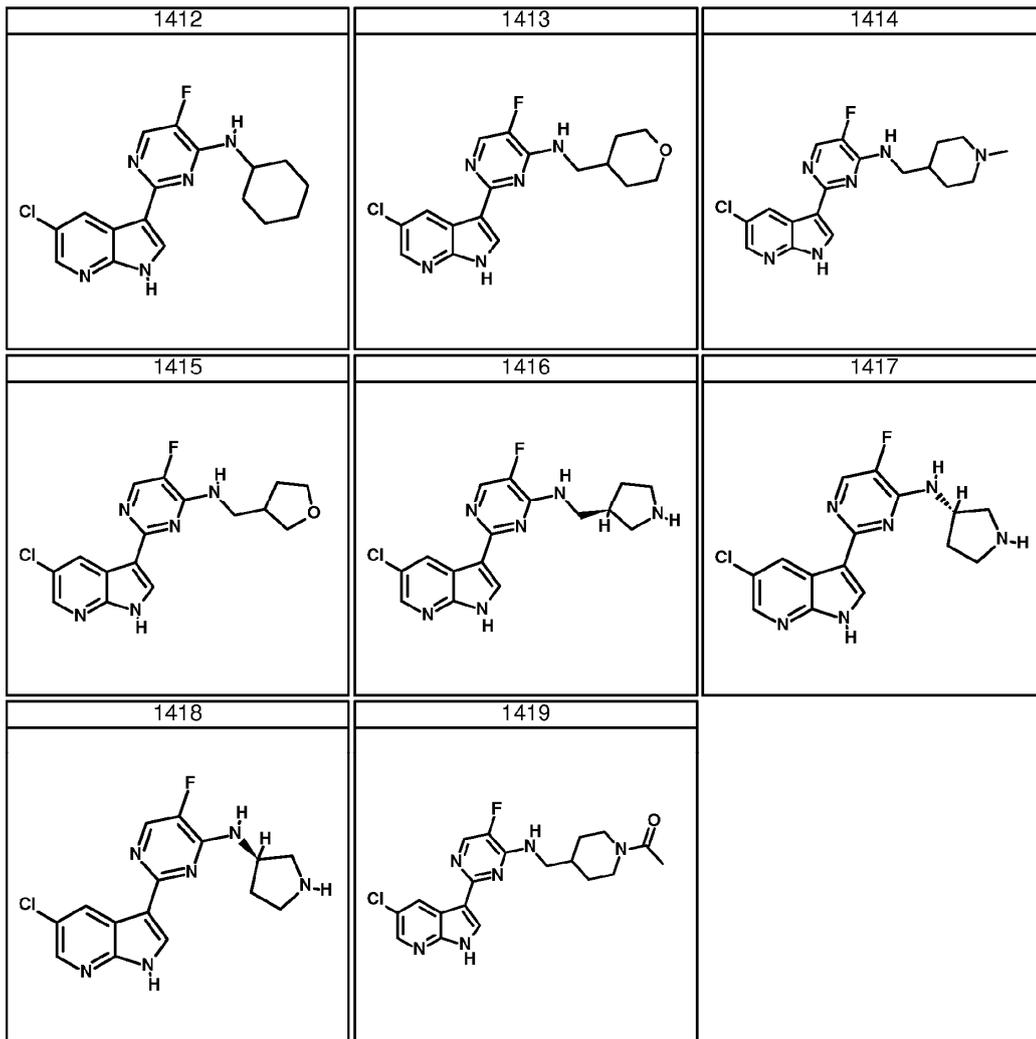


FIG. 8