

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 982**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/08** (2006.01)  
**C07D 498/18** (2006.01)  
**C07D 471/08** (2006.01)  
**C07D 471/18** (2006.01)  
**C07D 471/22** (2006.01)  
**A61K 31/529** (2006.01)  
**A61P 19/00** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2009 E 09720363 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 2283024**

54 Título: **4-Aril-2-anilino-pirimidinas como inhibidores de cinasas PLK**

30 Prioridad:

**10.03.2008 EP 08152534**

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

**10.10.2013**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**BUIJNSTERS, PETER JACOBUS JOHANNES ANTONIUS;**  
**VERDONCK, MARC GUSTAAF CELINE;**  
**VAN EMELLEN, KRISTOF y**  
**BONNET, PASCAL GHISLAIN ANDRÉ**

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

ES 2 424 982 T3

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

## DESCRIPCIÓN

4-Aril-2-anilino-pirimidinas como inhibidores de cinasas PLK

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de 4-aril-2-anilino-pirimidina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen actividad inhibitoria de cinasas. Los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por cinasas tales como proliferaciones celulares aberrantes.

10 **Antecedentes de la invención**

El objetivo principal de una célula mitótica es segregarse equitativamente sus cromosomas y centrosomas entre dos células hijas. La organización cuidadosa de acontecimientos citoesqueléticos y cromosómicos requiere la acción coordinada por miembros de las familias CDK (cinasa dependiente de ciclina), PLK (cinasa de tipo polo) y cinasa Aurora. El estudio de estas cinasas, sus sustratos y subunidades reguladoras ha atraído una atención considerable en los últimos años, en parte debido a que todas son dianas candidatas para la terapia contra el cáncer.

20 Durante la mitosis, se produce una reorganización espectacular del citoesqueleto que construye un huso de microtúbulos bipolar que garantiza la segregación apropiada de cromosomas y requiere que se produzcan varios acontecimientos del ciclo celular coordinados con precisión. Considerando la complejidad de la mitosis, no es sorprendente que existan muchos defectos mitóticos que pueden llevar a la formación de células hijas aneuploides, es decir células que poseen un contenido alterado de ADN. Para impedir la aparición de tales células aneuploides, la célula entrará en catástrofe mitótica, es decir un tipo de muerte celular. Las células que no logran ejecutar la catástrofe mitótica en respuesta al fallo mitótico es probable que se dividan de manera asimétrica, con la consiguiente generación de células aneuploides.

25 La mayoría de los tumores se desarrollan de manera (oligo)clonal y estocástica a través de un proceso de múltiples etapas. Por consiguiente, una hipótesis es que uno de los mecanismos que contribuyen a la oncogénesis consiste en "catástrofe citogenética", es decir no lograr activar la catástrofe mitótica en respuesta al fallo mitótico (Castedo, M., *et al.*, *Oncogene* (2004) 23, 2825-2837). En estas circunstancias la aneuploidización podría resultar de la división asimétrica de células poliploides, generadas a partir de una fusión celular ilícita. La poliploidía se observa frecuentemente en neoplasia y constituye un factor pronóstico negativo, mientras que la aneuploidía es casi una característica general del cáncer.

30 Tal como ya se mencionó anteriormente, las redes de cinasas que regulan los acontecimientos mitóticos son todas dianas candidatas para la terapia contra el cáncer. Por ejemplo, la Aurora A es una serina/treonina cinasa oncogénica que desempeña un papel en la separación del centrosoma y en la formación del huso mitótico bipolar. La Aurora B se requiere para el alineamiento de los cromosomas, la bi-orientación del cinetocoro-microtúbulo, la activación del punto de control del ensamblaje del huso y la citocinesis. Tanto la Aurora A como la B están reguladas por incremento en diversos cánceres, la Aurora A está amplificada comúnmente en melanoma y cánceres de mama, colon, páncreas, ovarios, vejiga, hígado y estómago. La Aurora B está frecuentemente aumentada en tumores tales como cáncer colorrectal y gliomas de alto grado, y la sobreexpresión de la Aurora B en células CHO da como resultado un aumento de la invasividad, lo que sugiere un papel de la Aurora B en la tumorigénesis (Carvajal, R.D. *et al.*, *Clin. Cancer Res.* (2006) 12(23), 6869-6875).

45 Otro miembro de las cinasas implicado en la mitosis celular, son las cinasas dependientes de ciclina CDK que están en el centro de la maquinaria que dirige la división celular. Por ejemplo, está bien establecido que CDK1 interacciona con ciclina B1 para formar un heterodímero activo, el "factor promotor de la mitosis". El factor promotor de la mitosis induce la mitosis fosforilando y activando enzimas que regulan la condensación de la cromatina, la ruptura de la membrana nuclear, la reorganización de los microtúbulos específica de la mitosis y el citoesqueleto de actina permitiendo el rodeo mitótico de la célula. La entrada en mitosis aberrante puede dar como resultado catástrofe citogénica tal como se observa en muchas células tumorales. Esto requiere la activación de CDK1, y actualmente se supone que la entrada prematura del complejo de CDK1/ciclina B1 activo en el núcleo es suficiente para provocar la condensación de cromatina prematura que puede dar como resultado la aneuploidización (Castedo M. *et al.*, citado anteriormente). También se ha establecido que CDK4 es importante para la progresión de la fase G1 del ciclo celular. La actividad de esta cinasa está restringida a la fase G1-S, que se controla mediante las subunidades reguladoras de ciclinas tipo D y el inhibidor de CDK p16(INK4a). Esta cinasa mostró ser responsable de la fosforilación del producto del gen de retinoblastoma (Rb). Se encontró que defectos en la ruta de p16/CDK4:ciclina D/Rb llevaban a formación de tumor. También se ha observado la alteración genética o sobreexpresión de CDK4 en diversos tipos de células tumorales. Esta creciente cantidad de pruebas proporciona un vínculo entre el desarrollo de tumores y las malas funciones relacionadas con CDK y llevan a una intensa búsqueda de inhibidores de la familia de CDK como un enfoque para la terapia contra el cáncer.

65 Otros miembros de las cinasas implicados en la mitosis celular son cinasas de tipo polo (PLK). PLK son enzimas clave que controlan la entrada en mitosis de células en proliferación y regulan muchos aspectos de la mitosis (Barr, F. A. *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2004, 5, 429-441). Hasta la fecha se han identificado cuatro PLK distintas en mamíferos. Mientras que PLK1, PLK2 y PLK3 se expresan en todos los tejidos y son estructuralmente homólogas

porque comprenden el dominio de cinasa catalítica en el extremo N terminal y dos cajas polo, PLK 4 se diferencia no sólo en su estructura, en comparación con las otras PLK sólo tiene una caja polo, sino también en la distribución de ARNm de PLK4 en adultos que está restringida a determinados tejidos tales como testículos y timo (Karn, T. *et al.*, Oncol. Rep. 1997, 4, 505-510; Fode, C. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 6388-6392). Dado el papel establecido de PLK como reguladoras mitóticas, se han considerado dianas de cáncer mitóticas validadas durante varios años. Por ejemplo, PLK1 cuando se fusionó a un péptido de *Antennapedia* y se internalizó eficazmente en células provocó una inhibición de la proliferación de células cancerosas (Yuan, J., *et al.*, Cancer Res. 62, 2002, 4186-4190), mientras que la regulación por disminución de PLK1 por antisentido indujo la inhibición del crecimiento de células cancerosas (Spankuch-Schmitt, B., *et al.*, Oncogene 21, 2002, 3162-3171). Recientemente se ha encontrado que PLK2 es un gen diana de p53 novedoso y el silenciamiento de ARNi de PLK2 lleva a la catástrofe mitótica en células expuestas a taxol (Burns, TF., *et al.*, Mol Cell Biol. 23, 2003, 5556-5571). Para PLK3 se encontró que induce la parada del ciclo celular y la apoptosis a través de la perturbación de la estructura de microtúbulos (Wang, Q., *et al.*, Mol Cell Biol. 22, 2002, 3450-3459) y se mostró que PLK4 estaba reprimido transcripcionalmente por p53 e induce la apoptosis tras el silenciamiento de ARNi (Li, J., *et al.*, Neoplasia 7, 2005, 312-323). También se encontró que se requería PLK4 para la duplicación del centriolo y el desarrollo de flagelos. La ausencia de centriolos, y por tanto de cuerpos basales, compromete las divisiones meióticas y la formación de axonemas del espermatozoide (Bettencourt-Dias M., *et al.*, Current Biology 15, 2005, 2199-2207). Por tanto se confirma que la selección como diana de PLK con agentes convencionales puede ser una estrategia contra el cáncer válida y eficaz. La implicación de PLK4 en el desarrollo de flagelos también implica un posible uso de antagonistas de PLK4 como anticonceptivos masculinos.

También se ha revelado la glucógeno sintasa cinasa (GSK)-3 como una diana terapéutica atractiva para el tratamiento del cáncer. GSK-3 es un regulador crítico de la actividad nuclear del factor nuclear (NF)κB, lo que sugiere que la inhibición de GSK-3 podría ser eficaz en el tratamiento de una amplia variedad de tumores con NFκB activo de manera constitutiva.

Se han descrito determinados compuestos macrocíclicos que tienen actividad inhibidora de cinasas. El documento WO 2004/078682 da a conocer compuestos cíclicos, composiciones farmacéuticas que comprende tales compuestos cíclicos y métodos de uso de tales compuestos para tratar y prevenir enfermedades y trastornos asociados con la actividad de CDK2 y CDK5.

El documento WO 2007/058627 da a conocer compuestos de pirimidina unidos a oxígeno y sustituidos y los usos de estos compuestos en el tratamiento de trastornos proliferativos así como otros trastornos o estados relacionados o asociados con cinasas.

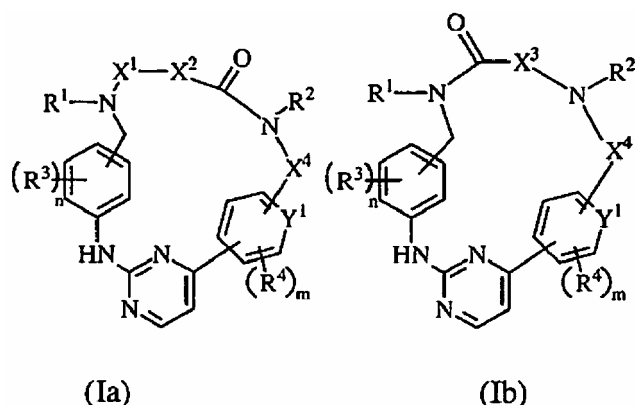
El documento WO 2007/058628 da a conocer derivados de pirimidina unidos a heteroalquilo y los usos de estos compuestos en el tratamiento de trastornos proliferativos así como otros estados o trastornos asociados con cinasas.

Sin embargo, todavía existe una necesidad de desarrollar nuevos compuestos que tengan actividades farmacológicas y terapéuticas mejoradas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con cinasas. Por consiguiente, uno de los objetos de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que sean inhibidores de cinasas y que son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a cinasas tales como trastornos proliferativos celulares.

#### 45 **Sumario de la invención**

Los presentes inventores han encontrado que los derivados de 4-aryl-2-anilino-pirimidina macrocíclicos de la presente invención actúan como inhibidores de cinasas. Por tanto, los compuestos según la invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles para tratar o disminuir la gravedad de una variedad de trastornos asociados con cinasas.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), los N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias, estereoisómeros, tautómeros, mezclas racémicas, metabolitos, hidratos o solvatos de los mismos,



en las que:

5 n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 ó 4;

m es un número entero seleccionado de 1, 2 ó 3;

Y<sup>1</sup> representa CH o N,

10

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

X<sup>1</sup> representa -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-; en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxilo C<sub>1-6</sub>;

15

o X<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un Het<sup>1</sup>,

X<sup>2</sup> representa un enlace sencillo o -CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-; en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> y aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>;

20

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

X<sup>3</sup> representa un enlace sencillo o -CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-; en el que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxilo C<sub>1-6</sub>;

25

o R<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un Het<sup>2</sup>,

X<sup>4</sup> representa un enlace sencillo; -alquilen C<sub>1-6</sub>-; -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-; -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-alquilen C<sub>1-6</sub>- o -alquilen C<sub>1-6</sub>-O-; en el que cada -alquilen C<sub>1-6</sub>- en cualquiera de -alquilen C<sub>1-6</sub>-; -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-; -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-alquilen C<sub>1-6</sub>- o -alquilen C<sub>1-6</sub>-O- está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente cada uno del grupo que comprende hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> y arilo C<sub>6-10</sub>; en el que R<sup>14</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y en el que la parte izquierda del -alquilen C<sub>1-6</sub>-; -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-; -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-

30

alquilen C<sub>1-6</sub>- o -alquilen C<sub>1-6</sub>-O- está unida al NR<sup>2</sup>, y la parte derecha de los mismos está unida al anillo  ;

35

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o se selecciona del grupo que comprende alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, aminocarbonilo, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>, Het<sup>3</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>3</sup>carbonilo, Het<sup>3</sup>carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>3</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>aminocarbonilo, cicloalquilamino C<sub>3-6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>3</sup>aminocarbonilo, alquilamino C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo y aril C<sub>6-10</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente cada uno del grupo que comprende alquilo C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> y alcoxilo C<sub>1-6</sub>;

40

45

o dos R<sup>3</sup> forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de dioxolino;

R<sup>4</sup> es hidrógeno; halo; ciano o se selecciona del grupo que comprende alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente cada uno de halo o hidroxilo; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; cicloalquiloxilo C<sub>3-6</sub>; y Het<sup>4</sup>;

50

Het<sup>1</sup> y Het<sup>2</sup> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que comprende piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y azetidinito, estando dicho Het<sup>1</sup> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente cada uno de hidroxilo, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, halo, ciano, amino, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> o polihidroxialquilo C<sub>1-4</sub>;

y Het<sup>3</sup> y Het<sup>4</sup> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que comprende morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y tetrahidropirano.

La presente invención también se refiere a métodos para la preparación de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

Los compuestos según la presente invención son inhibidores de cinasas. Se encontró que los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora de PLK4. Además de su actividad frente a PLK4, se ha encontrado que algunos compuestos según la invención tienen actividad frente a cinasa Aurora B. También se encontró que algunos compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora de CDK1 y/o CDK4.

Por tanto la presente invención también se refiere a los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas a través de PLK4, cinasa Aurora B, CDK1 y/o CDK4 tal como trastornos proliferativos celulares seleccionados del grupo de que comprende cáncer, artritis reumatoide, reestenosis y aterosclerosis. En el tratamiento de cánceres, dichos cánceres comprenden cáncer de pulmón (especialmente cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, rectal o de estómago y carcinomas papilares (tales como cáncer de tiroides papilar) así como cánceres de células escamosas de la cabeza y del cuello y cánceres esofágicos incluyendo cáncer orofaríngeo y leucemias de división celular rápida tales como leucemia mielógena aguda (LMA).

También se encontró que los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora de glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK-3).

Por tanto la presente invención también se refiere a los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas a través de actividad de GSK-3 seleccionadas del grupo que comprende cáncer, trastorno bipolar (en particular depresión maniaca), diabetes, enfermedad de Alzheimer, leucopenia, demencia frontotemporal asociada con enfermedad de Parkinson (FTDP-17), degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann Pick tipo C, demencia pugilística, demencia sólo con ovillos, demencia con ovillos y calcificación, síndrome de Down, distrofia miotónica, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, demencia relacionada con el SIDA, parkinsonismo posencefálico, enfermedades priónicas con ovillos, panencefalitis esclerosante subaguda, degeneración del lóbulo frontal (DLF), argirofilia granulosa, panencefalitis esclerotizante subaguda (SSPE) (complicación tardía de infecciones virales en el sistema nervioso central), enfermedades inflamatorias, depresión, trastornos dermatológicos tales como alopecia, neuroprotección, esquizofrenia, dolor, en particular dolor neuropático. Los inhibidores de GSK3 también pueden usarse para inhibir la motilidad del esperma y por tanto pueden usarse como anticonceptivos masculinos. Por tanto, la invención también proporciona el uso de los compuestos de la invención como anticonceptivos masculinos.

En una realización particular, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la presente invención para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que comprende cáncer incluyendo cáncer de pulmón (especialmente cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, vejiga, rectal o de estómago y carcinomas papilares (tales como cáncer de tiroides papilar) así como cánceres de células escamosas de la cabeza y del cuello y cánceres esofágicos incluyendo cáncer orofaríngeo y leucemias de división celular rápida tales como leucemia mielógena aguda (LMA); enfermedad de Alzheimer; diabetes, en particular diabetes tipo 2 (diabetes no insulino dependiente); trastorno bipolar; dolor, en particular dolor neuropático; depresión; enfermedades inflamatorias incluyendo alergias y asma, EM, AR, arteriosclerosis, artritis o EII.

Ahora se describirá adicionalmente la presente invención. En los siguientes párrafos, se definen diferentes aspectos de la invención en más detalle. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

### Descripción detallada

Al describir los compuestos de la invención, los términos usados deben interpretarse según las siguientes definiciones, a menos que un contexto dicte lo contrario.

Siempre que se usa el término "sustituido" en la presente invención, se pretende que indique que uno o más

hidrógenos en el átomo indicado en la expresión que usa “sustituido” están remplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo indicado, y que la sustitución de cómo resultado un compuesto químicamente estable, es decir un compuesto que sea suficientemente robusto como para resistir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a la formulación en un agente terapéutico.

El término “halo” o “halógeno” como un grupo o parte de un grupo es genérico para fluoro, cloro, bromo, yodo.

El término “nitro” tal como se usa en el presente documento se refiere al grupo  $-\text{NO}_2$ .

El término “ciano” tal como se usa en el presente documento se refiere al grupo  $-\text{CN}$ .

El término “alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ” como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula  $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  en la que n es un número que oscila entre 1 y 6. Generalmente, los grupos alquilo de esta invención comprenden desde 1 hasta 6 átomos de carbono, preferiblemente desde 1 hasta 4 átomos de carbono, más preferiblemente desde 1 hasta 3 átomos de carbono, aún más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos tal como se indica en el presente documento. Cuando se usa un subíndice en el presente documento tras un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo mencionado. Por tanto, por ejemplo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 6 átomos de carbono, y por tanto incluye metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo n-butilo, i-butilo y terc-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros.

El término “alquileo  $\text{C}_{1-6}$ ” se refiere a grupos alquilo  $\text{C}_{1-6}$  que son divalentes, es decir, con dos enlaces sencillos para la unión a otros dos grupos. Los ejemplos no limitativos de grupos alquileo incluyen metileno, etileno, metilmetileno, propileno, etiletileno, 1-metilmetileno y 1,2-dimetiletileno.

El término “hidroxialquilo  $\text{C}_{1-6}$ ” como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo  $-\text{R}^a\text{-OH}$  en el que  $\text{R}^a$  es alquileo  $\text{C}_{1-6}$  tal como se define en el presente documento. Por ejemplo, “hidroxialquilo  $\text{C}_{1-6}$ ” incluye, pero no se limita a, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroximetilmetilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroximetilpropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 5-hidroxipentilo, 2-metil-3-hidroxipropilo, 3,4-dihidroxibutilo y etc.

El término “alcoxilo  $\text{C}_{1-6}$ ” o “alquiloxilo  $\text{C}_{1-6}$ ” como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la fórmula  $-\text{OR}^b$  en la que  $\text{R}^b$  es alquilo  $\text{C}_{1-6}$ . Los ejemplos no limitativos de alcoxilo adecuado incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

El término “alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ” como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo sustituido con de uno a dos  $\text{R}^c$ , en el que  $\text{R}^c$  es alcoxilo  $\text{C}_{1-6}$  tal como se define a continuación.

El término “cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ” como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados cíclicos que tienen desde 3 hasta 6 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término “cicloalquil  $\text{C}_{3-6}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo que tiene uno de los grupos cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  mencionados anteriormente unido a una de las cadenas alquilo  $\text{C}_{1-6}$  mencionadas anteriormente. Los ejemplos no limitativos de tales radicales cicloalquil  $\text{C}_{3-6}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$  incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, ciclobutilpropilo, ciclopentilpropilo, 3-ciclopentilbutilo, ciclohexilbutilo y similares.

El término “halo-alquilo  $\text{C}_{3-6}$ ” solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado tal como se definió anteriormente en el que un hidrógeno está remplazado por un halógeno tal como se definió anteriormente. El término “polihalo-alquilo  $\text{C}_{3-6}$ ” solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado tal como se definió anteriormente en el que más de un hidrógeno está remplazado por un halógeno tal como se definió anteriormente. Los ejemplos no limitativos de tales radicales haloalquilo incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y similares. En el caso de que más de un átomo de halógeno esté unido a un grupo alquilo dentro de la definición de haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , pueden ser iguales o diferentes.

El término “carbonilo” como un grupo o parte de un grupo se refiere a un resto  $\text{C=O}$ .

El término “arilo  $\text{C}_{6-10}$ ” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarbilo poliinsaturado, aromático que tiene un anillo individual (es decir fenilo) o múltiples anillos aromáticos condensados juntos (por ejemplo naftalenilo) o unidos de manera covalente, que contienen normalmente de 6 a 10, en el que al menos un anillo es aromático. El anillo aromático puede incluir opcionalmente de uno a dos anillos adicionales (o bien cicloalquilo o bien heterociclilo o bien heteroarilo) condensados al mismo. También se pretende que arilo incluya los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos indicados en el presente documento. Los ejemplos no limitativos de arilo comprenden fenilo, bifenililo, bifenilenilo o naftalen-1- o -2-ilo.

El término "alquilamino C<sub>1-6</sub>" como un grupo o parte de un grupo se refiere a -N(R<sup>h</sup>)(R<sup>i</sup>) en el que R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> se seleccionan independientemente cada uno de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, siendo al menos uno de R<sup>h</sup> o R<sup>i</sup> alquilo C<sub>1-6</sub>. Alquilamino C<sub>1-6</sub> incluye grupo mono-alquilamino C<sub>1-6</sub> tal como metilamino y etilamino, y grupo di-alquilamino C<sub>1-6</sub> tal como dimetilamino y dietilamino. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilamino C<sub>1-6</sub> adecuados también incluyen n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino, n-hexilamino, di-n-propilamino, diisopropilamino, etilmetilamino, metil-n-propilamino, metil-i-propilamino, n-butilmetilamino, i-butilmetilamino, terc-butilometilamino, etil-n-propilamino, etil-i-propilamino, n-butiletilamino, i-butiletilamino, terc-butiletilamino, di-n-butilamino, di-i-butilamino, metilpentilamino, metilhexilamino, etilpentilamino, etilhexilamino, propilpentilamino, propilhexilamino y similares.

El término "aminoalquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere al grupo -R<sup>j</sup>-NR<sup>k</sup>R<sup>l</sup> en el que R<sup>j</sup> es alquileo C<sub>1-6</sub> o alquileo C<sub>1-6</sub> sustituido, R<sup>k</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido tal como se define en el presente documento y R<sup>l</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> tal como se define en el presente documento.

El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -(C=O)-NH<sub>2</sub>.

El término "alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo" se refiere a un grupo -(C=O)-NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> en el que R<sup>e</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido tal como se define en el presente documento, y R<sup>f</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido tal como se define en el presente documento.

Las líneas dibujadas dentro de los sistemas de anillos indican que el enlace puede estar unido a cualquier átomo de anillo adecuado.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (Ia), (Ib) y sus N-óxidos, sales de adición, profármacos, hidratos, solvatos, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoquímicamente isoméricas.

El término "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se usa anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento define todas las formas estereoisoméricas posibles que pueden presentar los compuestos de fórmula (Ia), (Ib) y sus N-óxidos, sales de adición, profármacos, hidratos, solvatos, aminas cuaternarias o derivados fisiológicamente funcionales. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como cada una de la formas isoméricas individuales de fórmula (Ia), (Ib) y sus N-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias sustancialmente libres, es decir asociadas con menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, en particular menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% de los otros isómeros. Obviamente se pretende que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (Ia), (Ib) queden abarcadas dentro del alcance de esta invención.

Para uso terapéutico, sales de los compuestos de fórmula (Ia), (Ib) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, también pueden usarse sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Se pretende que las sales de adición de ácido y de base farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento comprendan las formas de sal de adición de ácido y de base no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (Ia), (Ib). Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con tal ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. A la inversa, dichas formas de sal pueden convertirse mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (Ia), (Ib) que contienen un protón ácido también pueden convertirse en sus formas de sal de adición de metal o de amina no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas aromáticas y alifáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina,

dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatina, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. A la inversa, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

5 El término sal de adición tal como se usó anteriormente en el presente documento también comprende los solvatos que pueden formar los compuestos de fórmula (Ia), (Ib), así como las sales de los mismos. Tales solvatos son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

10 El término "amina cuaternaria" tal como se usó anteriormente en el presente documento define las sales de amonio cuaternario que pueden formar los compuestos de fórmula (Ia), (Ib) mediante reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (Ia), (Ib) y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituidos, por ejemplo yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También pueden usarse otros reactivos con buenos grupos salientes, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen por ejemplo cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección puede prepararse usando columnas de resina de intercambio iónico.

20 Se pretende que las formas de N-óxido de los presentes compuestos comprendan los compuestos de fórmula (Ia), (Ib) en los que uno o varios átomos de nitrógeno terciario se oxidan para dar el denominado N-óxido.

Algunos de los compuestos de fórmula (Ia), (Ib) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que tales formas, aunque no se indican explícitamente en la fórmula anterior, se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

30 Tal como se usa en la memoria descriptiva y la reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" también incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. A modo de ejemplo, "un compuesto" significa un compuesto o más de un compuesto.

Los términos descritos anteriormente y otros usados en la memoria descriptiva los entienden bien los expertos en la técnica.

A continuación se exponen las características preferidas de los compuestos de esta invención.

35 Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en las que: el arilo  $C_{6-10}$  como un grupo o parte de un grupo es fenilo.

40 Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en las que: n es un número entero seleccionado de 1 ó 2; m es un número entero seleccionado de 1 ó 2; e  $Y^1$ ,  $R^1$ ;  $X^1$ ;  $X^2$ ;  $R^2$ ;  $X^3$ ;  $X^4$ ;  $R^3$  y  $R^4$  tienen el mismo significado que el definido en el presente documento.

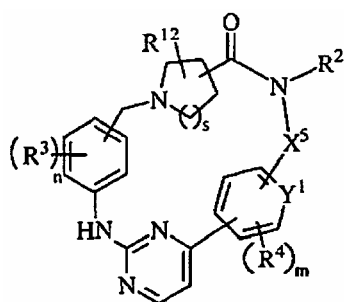
45 Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en las que  $Y^1$  representa CH y n, m,  $R^1$ ;  $X^1$ ;  $X^2$ ;  $R^2$ ;  $X^3$ ;  $X^4$ ;  $R^3$  y  $R^4$  tienen el mismo significado que el definido en el presente documento.

50 Según otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en las que  $Y^1$  representa N y n, m,  $R^1$ ;  $X^1$ ;  $X^2$ ;  $R^2$ ;  $X^3$ ;  $X^4$ ;  $R^3$  y  $R^4$  tienen el mismo significado que el definido en el presente documento.

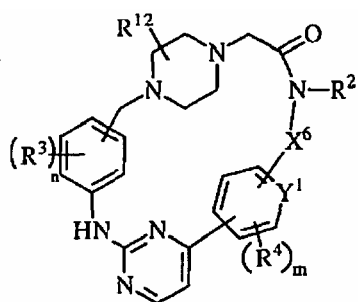
55 Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en las que  $Het^1$  y  $Het^2$  se seleccionan independientemente cada uno del grupo que comprende piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo; estando dicho  $Het^1$  opcionalmente sustituido con uno o si es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alcoxilo  $C_{1-4}$ , halo, alquilo  $C_{1-4}$ , halo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  o hidroxi-alquilo  $C_{1-4}$ ; e  $Y^1$ , n, m,  $R^1$ ;  $X^1$ ;  $X^2$ ;  $R^2$ ;  $X^3$ ;  $X^4$ ;  $R^3$  y  $R^4$  tienen el mismo significado que el definido en el presente documento.

Según otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), que tienen una de las fórmulas estructurales (II), (III), (IV) o (V),

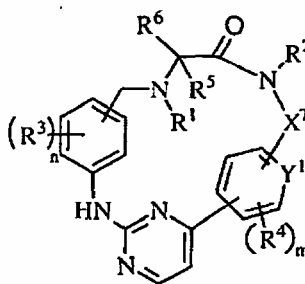




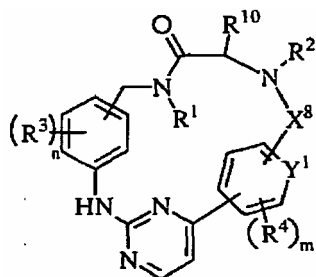
(II)



(III)



(IV)



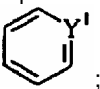
(V)

5 en las que:

s es un número entero seleccionado de 1 ó 2;

10  $R^{12}$  se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo  $C_{1-4}$ , halo, ciano, amino, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , hidroxi-alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$  y polihidroxi-alquilo  $C_{1-4}$ ;

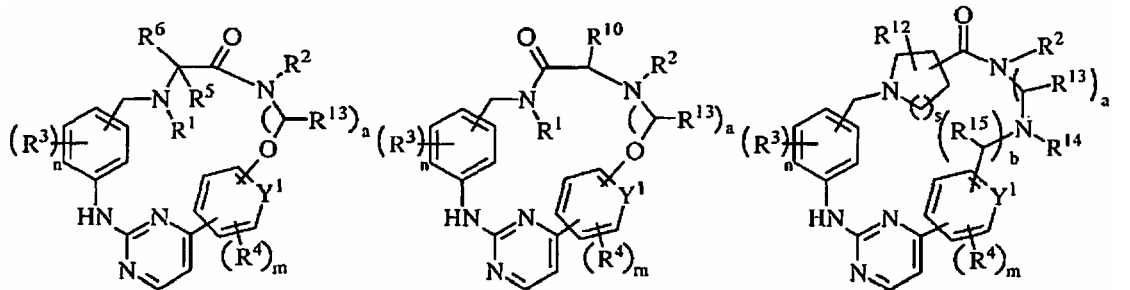
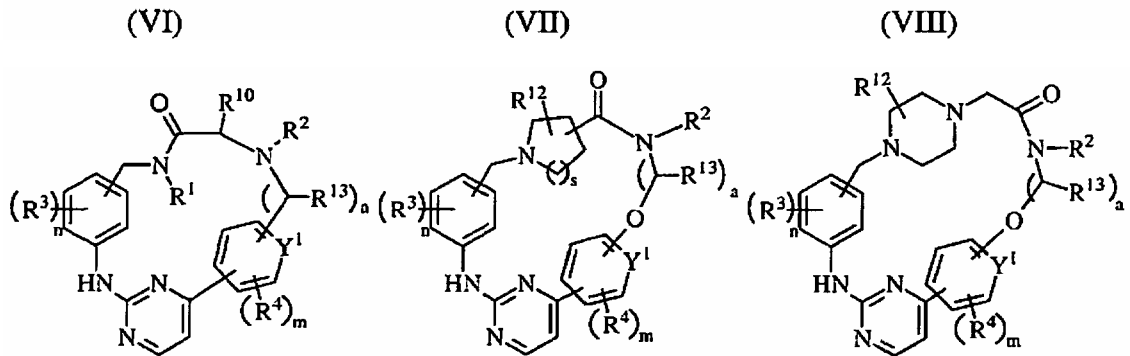
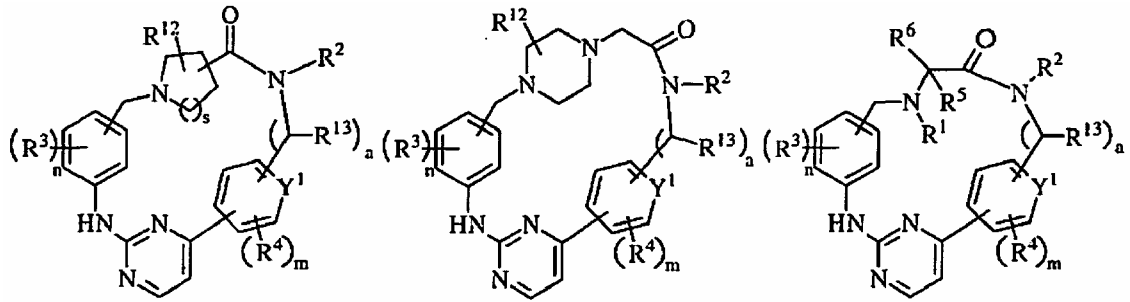
15  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  y  $X^8$  representan independientemente cada uno un enlace sencillo o -alquilen  $C_{1-6}$ -; -alquilen  $C_{1-6}$ - $NR^{14}$ -; -alquilen  $C_{1-6}$ - $NR^{14}$ -alquilen  $C_{1-6}$ - o -alquilen  $C_{1-6}$ -O-; en los que cada -alquilen  $C_{1-6}$ - en cualquiera de -alquilen  $C_{1-6}$ -; -alquilen  $C_{1-6}$ - $NR^{14}$ -; -alquilen  $C_{1-6}$ - $NR^{14}$ -alquilen  $C_{1-6}$ - o -alquilen  $C_{1-6}$ -O- está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente cada uno del grupo que comprende hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ ; en los que  $R^{14}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ; y en los que la parte izquierda del -alquilen  $C_{1-6}$ -; -alquilen  $C_{1-6}$ - $NR^{14}$ -; -alquilen  $C_{1-6}$ - $NR^{14}$ -alquilen  $C_{1-6}$ - o -alquilen  $C_{1-6}$ -O- está unida al  $NR^2$ , y en los que la parte derecha de los

20 mismos está unida al anillo  ;

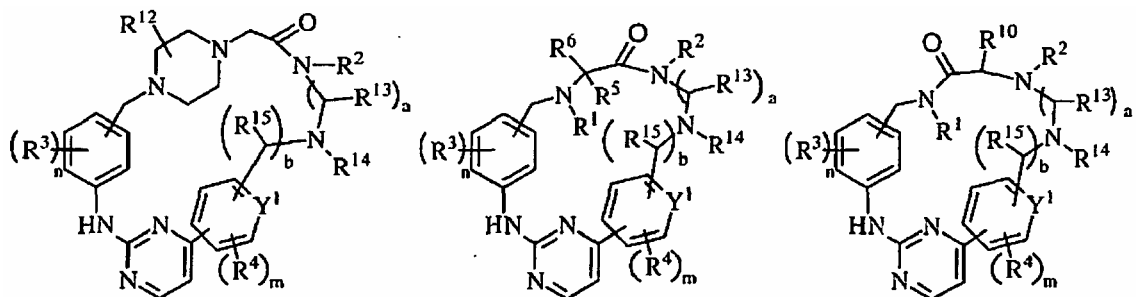
o  $N-R^2$  y  $CHR^{10}$  forman juntos un  $Het^2$ , seleccionándose el  $Het^2$  de piperidinilo o pirrolidinilo,

y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{10}$ ,  $Y^1$ , n y m tienen el mismo significado que el definido en el presente documento.

25 Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), que tienen una de las fórmulas estructurales (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII),



5



en las que:

10

a es un número entero seleccionado de 1, 2 ó 3

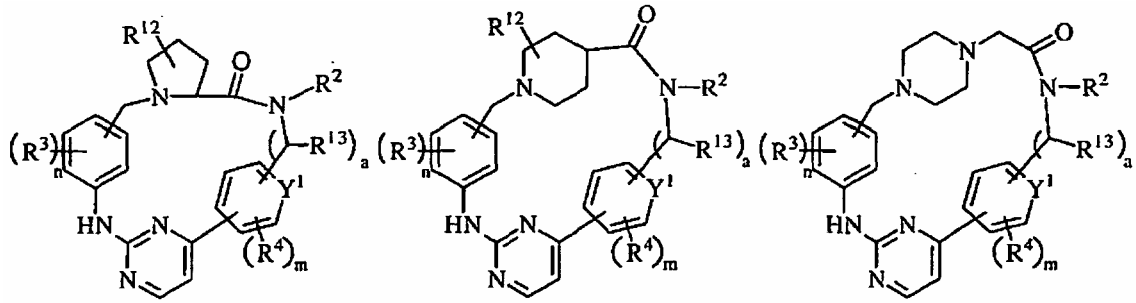
b es un número entero seleccionado de 0 ó 1;

15

R<sup>13</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que comprende hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> y arilo C<sub>6-10</sub>;

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{10}, R^{12}, R^{14}, Y^1, s, n$  y  $m$  tienen el mismo significado que el definido en el presente documento.

5 Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), que tienen una de las fórmulas estructurales (XVIII), (XIX), (XX), (XXI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX), (XXX), (XXXI),

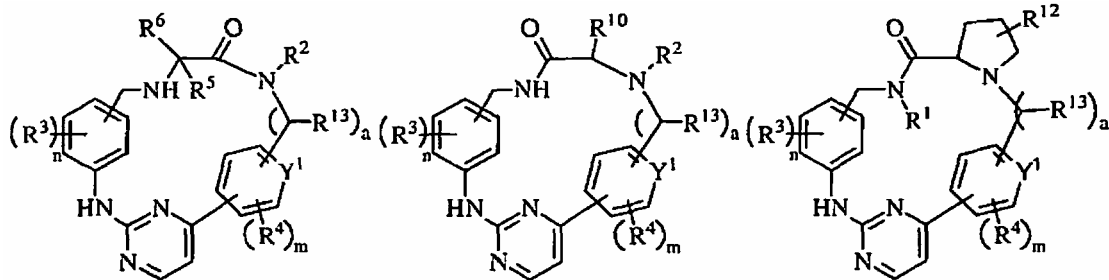


(XVIII)

(XIX)

(XX)

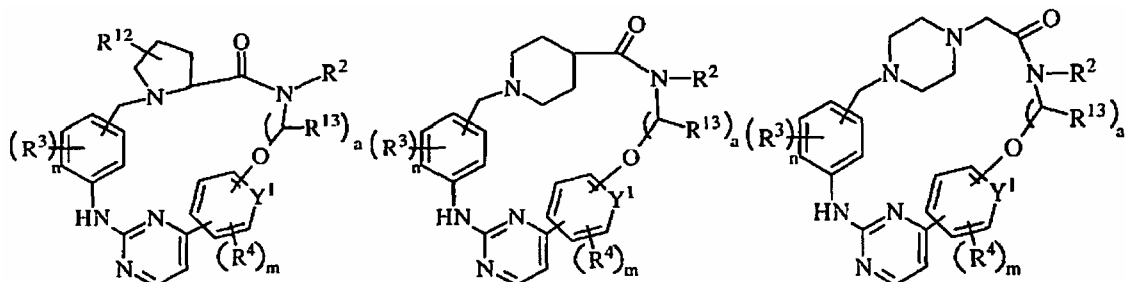
10



(XXI)

(XXII)

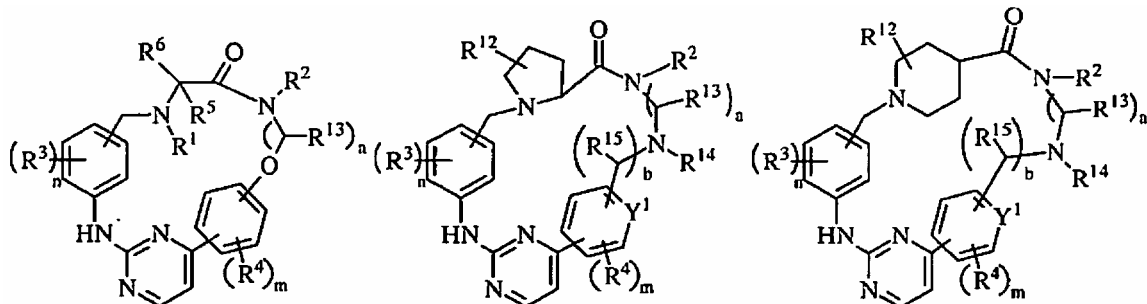
(XXIII)



(XXIV)

(XXV)

(XXVI)

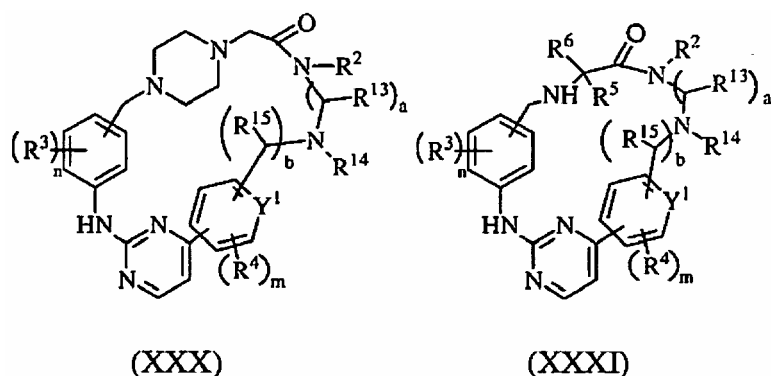


(XXVII)

(XXVIII)

(XXIX)

15



en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, Y<sup>1</sup>, a, b, s, n y m tienen el mismo significado que el definido en el presente documento.

5 Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), de (II) a (XLII), en las que:

10 R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

15 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o se selecciona del grupo que comprende alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, aminocarbonilo, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>, Het<sup>3</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>3</sup>carbonilo, Het<sup>3</sup>carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>3</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>aminocarbonilo, cicloalquilamino C<sub>3-6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>3</sup>aminocarbonilo, alquilamino C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alcoxilo C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo y aril C<sub>6-10</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente cada uno del grupo que comprende alquilo C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> y alcoxilo C<sub>1-6</sub>;

o dos R<sup>3</sup> forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de dioxolino;

25 R<sup>4</sup> es hidrógeno; halo; o se selecciona del grupo que comprende alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente cada uno de halo o hidroxilo; y alquioxilo C<sub>1-6</sub>; hidroxilo; y

Het<sup>3</sup> se selecciona del grupo que comprende morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y tetrahidro-piranilo.

30 Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), de (II) a (XLII) en las que:

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

35 R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

40 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o se selecciona del grupo que comprende Het<sup>3</sup>, Het<sup>3</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>3</sup>carbonilo, Het<sup>3</sup>carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>3</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>aminocarbonilo, cicloalquilamino C<sub>3-6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>3</sup>aminocarbonilo, alquilamino C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alcoxilo C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo y aril C<sub>6-10</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-6</sub>;

o dos R<sup>3</sup> forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de dioxolino;

45 R<sup>4</sup> es hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquioxilo C<sub>1-6</sub>; y

Het<sup>3</sup> se selecciona del grupo que comprende morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y tetrahidro-piranilo.

50 Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), de (II) a (XLII) en las que:

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo o propilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo o propilo;

5 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o se selecciona del grupo que comprende Het<sup>3</sup>, Het<sup>3</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>,  
alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>3</sup>-carbonilo, Het<sup>3</sup>-carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>3</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>,  
alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
10 cicloalquilamino C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>-aminocarbonilo, cicloalquilamino C<sub>3-6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>3</sup>-aminocarbonilo,  
alquilamino C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo y aril C<sub>1-6</sub>-  
alquilamino C<sub>1-6</sub>; o dos R<sup>3</sup> forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de dioxolino;  
preferiblemente R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, Cl, Br, F, ciano;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquioxilo C<sub>1-6</sub>; preferiblemente hidrógeno, metoxilo o etoxilo; y

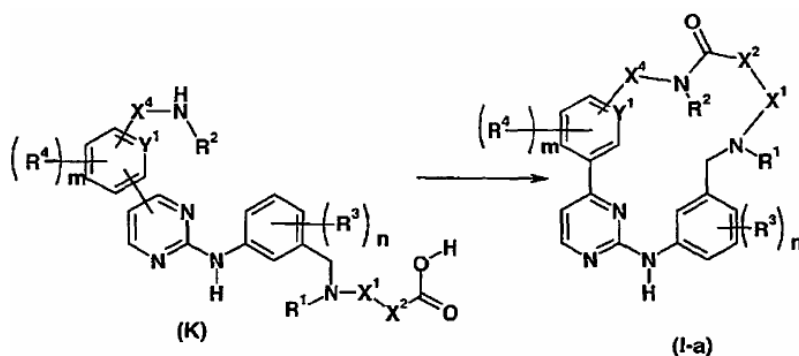
15 Het<sup>3</sup> se selecciona del grupo que comprende morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y tetrahidro-piranilo.

La presente invención también abarca procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) y cualquier subgrupo de las mismas. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino o carboxilo, cuando estos se deseen en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Pueden usarse grupos protectores convencionales según la práctica convencional, por ejemplo, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1999.

20 Los compuestos fórmula (Ia) o (Ib) y los subgrupos de las mismas pueden prepararse tal como se describe a continuación en el presente documento. Generalmente se preparan a partir de materiales de partida que o bien están disponibles comercialmente o bien se preparan mediante medios convencionales evidentes para los expertos en la técnica. Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse usando procedimientos sintéticos convencionales comúnmente usados por los expertos en la técnica de química orgánica y descritos por ejemplo en las siguientes referencias; "Heterocyclic Compounds" - vol. 24 (parte 4) págs. 261-304 Fused Pyrimidines, Wiley-Interscience; Chem. Pharm. Bull., vol. 41(2) 362-368 (1993); y J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 130-137.

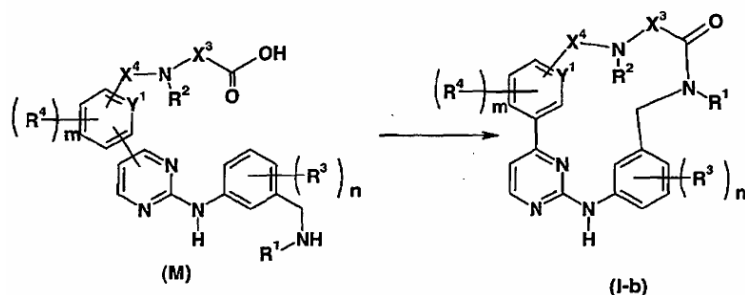
25 Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) pueden prepararse tal como se ilustra en el esquema 1 condensando los restos ácido y amino de un compuesto de fórmula (M) o (K) respectivamente. La reacción de condensación puede efectuarse en un disolvente apropiado (por ejemplo DMF), opcionalmente en presencia de un reactivo de acoplamiento (por ejemplo HBTU, HATU, DCC, CDI, PyBOP o EDCI con o sin la presencia de HOBT) y una base (por ejemplo trietilamina, diisopropilammina) a un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 25°C y puede requerir desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 10 horas para completarse.

40 En los esquemas generales descritos a continuación, todos los sustituyentes se definen como en la fórmula general (Ia), (Ib), a menos que se mencione o indique lo contrario.



Esquema 1

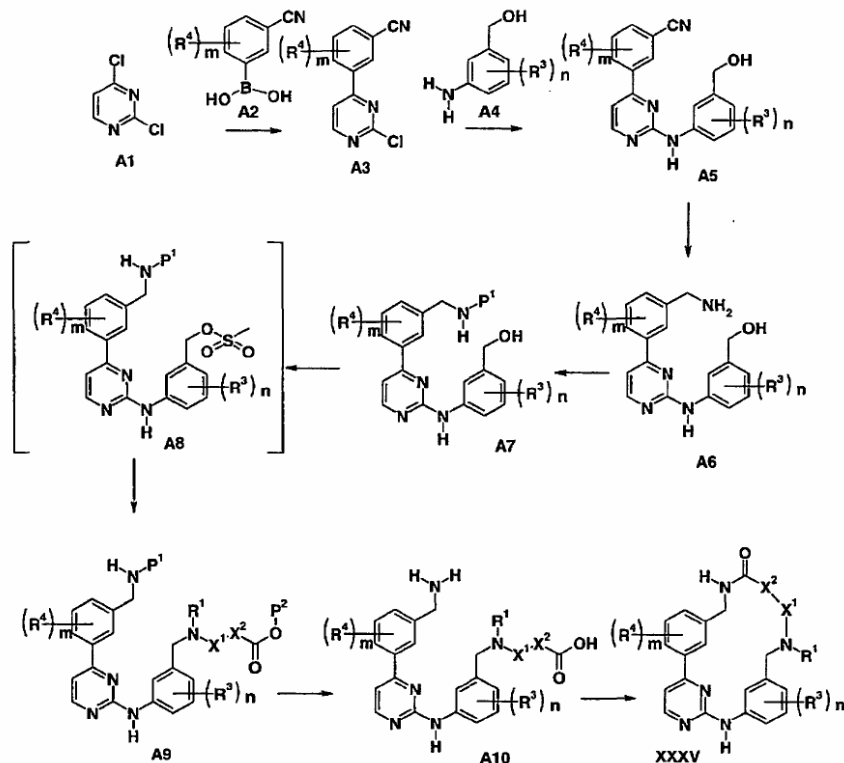
45



Esquema 2

Los procedimientos generales anteriores se ilustran mediante los siguientes procedimientos más específicos  
 5 ilustrados mediante los esquemas de reacción 3-11, que describen la preparación de diversos subgrupos de compuestos de fórmula (Ia), (Ib) anteriores.

Los compuestos de fórmula (Ia) que tienen fórmula (XXXV) pueden prepararse procediendo como en el siguiente  
 10 esquema 3, en el que P<sup>1</sup> es un grupo protector de amino tal como terc-butoxicarbonilo y P<sup>2</sup> es un grupo protector de carboxilo tal como un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, m y n tienen el mismo significado que el definido anteriormente.



Esquema 3

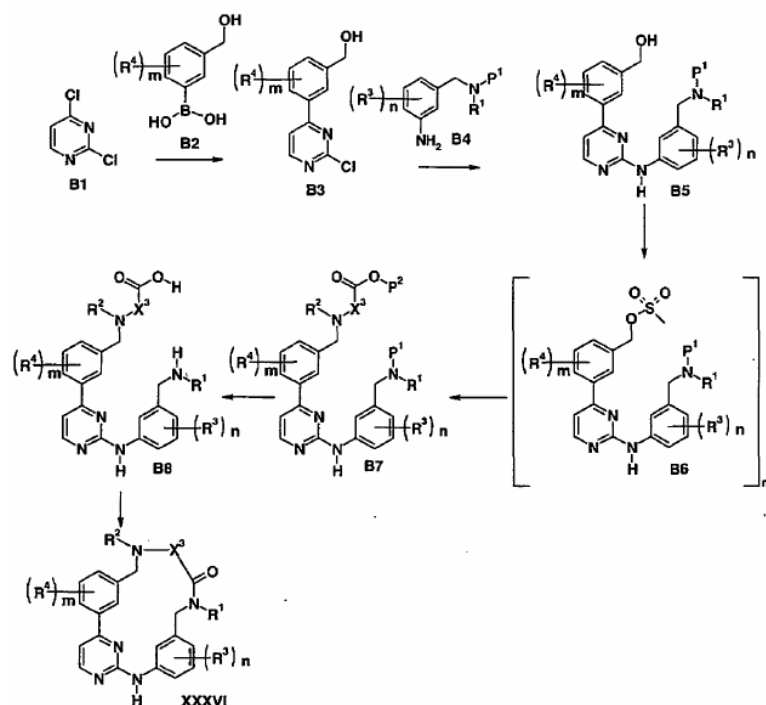
15 Tal como puede observarse en el esquema 3, se trata 2,4-dicloropirimidina (A1) en condiciones de acoplamiento de Suzuki (catalizado por un complejo de paladio, por ejemplo condiciones descritas en el ejemplo A1) con un ácido (3-cianofenil)-borónico apropiadamente sustituido de fórmula (A2) para proporcionar compuestos de fórmula (A3). Se hace reaccionar adicionalmente el compuesto de fórmula (A3) con la anilina de fórmula (A4) en condiciones  
 20 estándar, por ejemplo en un disolvente adecuado tal como dioxano y en presencia de ácido p-toluenosulfónico (PTSA), para proporcionar el compuesto de fórmula (A5). También pueden obtenerse estos compuestos (A5) mediante acoplamiento de (A4) y (A3) por medio de una formación de C de arilo-N catalizada por Pd de Buchwald-Hartwig usando un catalizador de Pd, ligando, base y disolvente adecuados (por ejemplo Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, X-Phos, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y terc-BuOH, respectivamente). Otras especies catalíticas adecuadas y similares pueden encontrarse en "Palladium in  
 25 Heterocyclic Chemistry, A guide for the Synthetic Chemist, 2<sup>a</sup> ed. Ji Jack Li y Gordon W. Gribble, Elsevier (ISBN978-0-08-045117-6) y las referencias citadas en el mismo.

Se hidrogena el compuesto de fórmula (A5) en condiciones estándar para proporcionar el compuesto de fórmula (A6), cuyo grupo amino se protege adicionalmente, por ejemplo usando dicarbonato de di-terc-butilo en condiciones

adecuadas para proporcionar el compuesto de fórmula (A7).

Se hace reaccionar adicionalmente el compuesto de fórmula (A7) en condiciones adecuadas con cloruro de metanosulfonilo formando así el compuesto de fórmula (A8) que se hace reaccionar adicionalmente con un compuesto amino que contiene carboxilo protegido (tal como aminoácidos) para proporcionar el compuesto de fórmula (A9). La desprotección del grupo amino y carboxilo del compuesto (A9) en condiciones adecuadas tales como mediante hidrólisis en condiciones ácidas proporciona el compuesto de fórmula (A10). La ciclación del compuesto (A10) puede realizarse mediante tratamiento con un agente adecuado tal como HBTU en presencia de una base adecuada en un disolvente orgánico para proporcionar el compuesto de fórmula (XXXV).

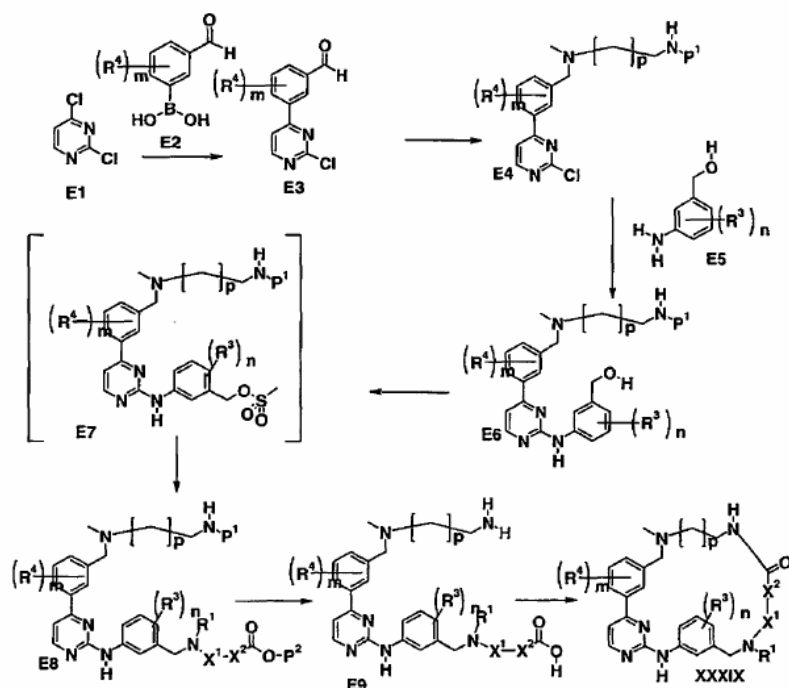
Pueden prepararse compuestos de fórmula (Ib) que tienen fórmula (XXXVI) procediendo como en el siguiente esquema 4, en el que P<sup>1</sup> es un grupo protector de amino tal como terc-butoxicarbonilo y P<sup>2</sup> es un grupo protector de carboxilo tal como un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>3</sup>, m y n tienen el mismo significado que el definido anteriormente.



Tal como puede observarse en el esquema 4, se trata 2,4-dicloropirimidina (B1) en condiciones de acoplamiento de Suzuki con un ácido (3-hidroxi-metilfenil)-borónico apropiadamente sustituido de fórmula (B2) para proporcionar compuestos de fórmula (B3). Se hace reaccionar adicionalmente el compuesto de fórmula (B3) con la 3-(aminometil protegido con P<sup>1</sup>)-anilina de fórmula (B4) en condiciones estándar, por ejemplo en un disolvente adecuado tal como dioxano y en presencia de ácido p-toluenosulfónico (PTSA), para proporcionar el compuesto de fórmula (B5). También pueden obtenerse estos compuestos (B5) mediante acoplamiento de (B4) y (B3) por medio de una formación de C de arilo-N catalizada por Pd de Buchwald-Hartwig usando un catalizador de Pd, ligando, base y disolvente adecuados (por ejemplo Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, X-Phos, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y terc-BuOH, respectivamente). Véase lo citado anteriormente.

Se hace reaccionar adicionalmente el compuesto de fórmula (B5) en condiciones adecuadas con cloruro de metanosulfonilo formando así el compuesto de fórmula (B6) que se hace reaccionar adicionalmente con un compuesto amino que contiene carboxilo protegido (tal como aminoácidos) para proporcionar el compuesto de fórmula (B7). La desprotección del grupo amino y carboxilo del compuesto (B7) en condiciones adecuadas tales como mediante hidrólisis en condiciones ácidas proporciona el compuesto de fórmula (B8). La ciclación del compuesto (B8) puede realizarse mediante tratamiento con un agente adecuado tal como HBTU en presencia de una base adecuada en un disolvente orgánico para proporcionar el compuesto de fórmula (XXXVI).

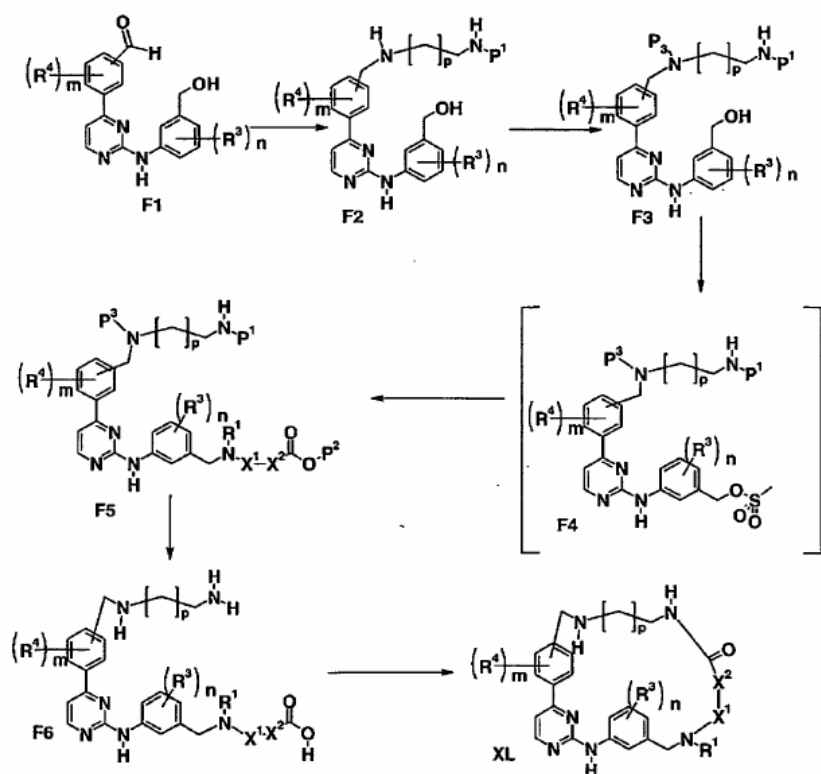
Pueden prepararse compuestos de fórmula (Ia) que tienen fórmula (XXXIX) procediendo como en el siguiente esquema 5, en el que p es un número entero seleccionado de 1 ó 2, P<sup>1</sup> es un grupo protector de amino tal como terc-butoxicarbonilo y P<sup>2</sup> es un grupo protector de carboxilo tal como un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, m y n tienen el mismo significado que el definido anteriormente.



Esquema 5

- 5 Tal como puede observarse en el esquema 5, se trata 2,4-dicloropirimidina (E1) en condiciones de acoplamiento de Suzuki con un B-(3-formil-4-metoxifenil)-borónico apropiadamente sustituido de fórmula (E2) para proporcionar compuestos de fórmula (E3). Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (E3) con un compuesto de diamino protegido adecuado en presencia de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  para proporcionar el compuesto de fórmula (E4). Entonces se hace reaccionar adicionalmente el compuesto de fórmula (E4) con la anilina de fórmula (E5) en condiciones estándar, por ejemplo en un disolvente adecuado tal como dioxano y en presencia de ácido p-toluenosulfónico (PTSA), para proporcionar el compuesto de fórmula (E6). También pueden obtenerse estos compuestos (E6) mediante acoplamiento de (E4) y (E5) por medio de una formación de C de arilo-N catalizada por Pd de Buchwald-Hartwig usando un catalizador de Pd, ligando, base y disolvente adecuados (por ejemplo  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , X-Phos,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y *tert*-BuOH, respectivamente). Véase lo citado anteriormente.
- 10 Se hace reaccionar adicionalmente el compuesto de fórmula (E6) en condiciones adecuadas con cloruro de metanosulfonilo formando así el compuesto de fórmula (E7) que se hace reaccionar adicionalmente con un compuesto amino que contiene carboxilo protegido (tal como aminoácidos) para proporcionar el compuesto de fórmula (E8). La desprotección del grupo amino y carboxilo de compuesto (E8) en condiciones adecuadas tales como mediante hidrólisis en condiciones ácidas proporciona el compuesto de fórmula (E9). La ciclación del compuesto (E9) puede realizarse mediante tratamiento con un agente de ciclación o de acoplamiento adecuado tal como HBTU en presencia de una base adecuada en un disolvente orgánico para proporcionar el compuesto de fórmula (XXXIX).
- 25 Pueden prepararse compuestos de fórmula (Ia) que tienen fórmula (XL) procediendo como en el siguiente esquema 6, en el que p es un número entero seleccionado de 1 ó 2,  $\text{P}^1$  es un grupo protector de amino tal como terc-butoxicarbonilo y  $\text{P}^2$  es un grupo protector de carboxilo tal como un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ , m y n tienen el mismo significado que el definido anteriormente.





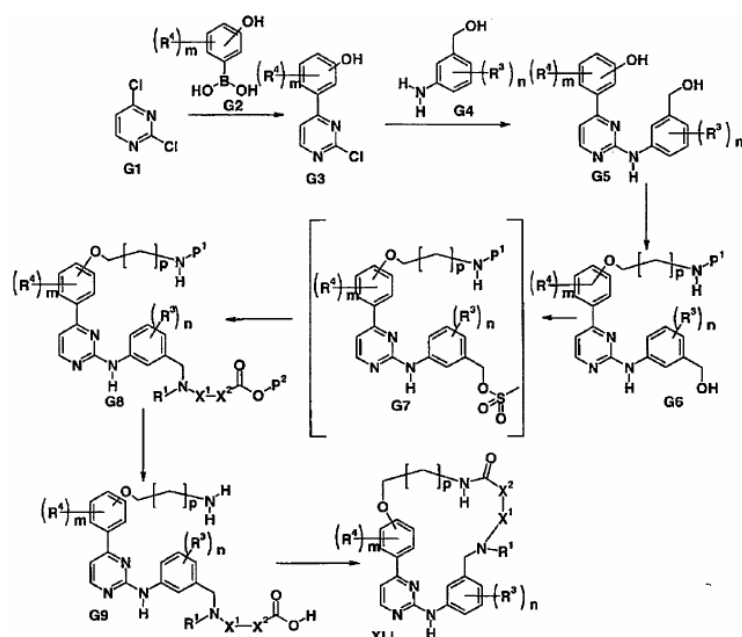
Esquema 6

5 Puede prepararse el compuesto de fórmula (F1) haciendo reaccionar en condiciones de acoplamiento de Suzuki 2,4-dicloropirimidina con un ácido B-(3-formil-4-metoxifenil)-borónico apropiadamente sustituido. Entonces se hace reaccionar adicionalmente el producto de esta reacción con un (5-amino-2-sustituido-4-il-fenil)-metanol apropiadamente sustituido para proporcionar el compuesto de fórmula (F1).

10 Tal como puede observarse en el esquema 6, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (F1) con un compuesto de diamino protegido adecuado en presencia de NaBH(OAc)<sub>3</sub> para proporcionar el compuesto de fórmula (F2). Se protege adicionalmente el grupo amino del compuesto de fórmula (F2) en condiciones estándar para proporcionar el compuesto de fórmula (F3).

15 Se hace reaccionar adicionalmente el compuesto de fórmula (F3) en condiciones adecuadas con cloruro de metanosulfonilo formando así el compuesto de fórmula (F4) que se hace reaccionar adicionalmente con un compuesto amino que contiene carboxilo protegido (tal como aminoácidos) para proporcionar el compuesto de fórmula (F5). La desprotección del grupo amino y carboxilo del compuesto (F5) en condiciones adecuadas tales como mediante hidrólisis en condiciones ácidas proporciona el compuesto de fórmula (F6). La ciclación del compuesto (F6) puede realizarse mediante tratamiento con un agente adecuado tal como HBTU en presencia de una base adecuada en un disolvente orgánico para proporcionar el compuesto de fórmula (XL).

25 Pueden prepararse compuestos de fórmula (Ia) que tienen fórmula (XLI) procediendo como en el siguiente esquema 7, en el que p es un número entero seleccionado de 1 ó 2, P<sup>1</sup> en un grupo protector de amino tal como terc-butoxicarbonilo y P<sup>2</sup> es un grupo protector de carboxilo tal como un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, m y n tienen el mismo significado que el definido anteriormente.



Esquema 7

5 Tal como puede observarse en el esquema 7, se trata 2,4-dicloropirimidina (G1) en condiciones de acoplamiento de Suzuki con un ácido (fenol)-borónico apropiadamente sustituido de fórmula (G2) para proporcionar compuestos de fórmula (G3). Se hace reaccionar adicionalmente el compuesto de fórmula (G3) con la anilina de fórmula (G4) en condiciones estándar, por ejemplo en un disolvente adecuado tal como dioxano y en presencia de ácido p-toluenosulfónico (PTSA), para proporcionar el compuesto de fórmula (G5). También pueden obtenerse estos compuestos (G5) mediante acoplamiento de (G4) y (G3) por medio de una formación de C de arilo-N catalizada por Pd de Buchwald-Hartwig usando un catalizador de Pd, ligando, base y disolvente adecuados (por ejemplo Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, X-Phos, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y *tert*-BuOH, respectivamente). Véase lo citado anteriormente.

10

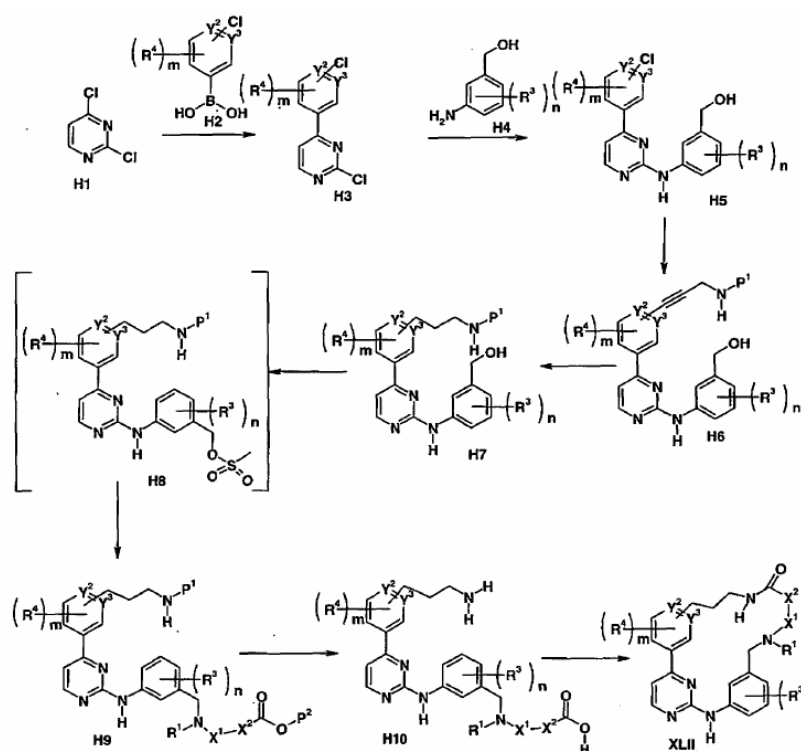
La O-alkilación promovida por Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> del compuesto de fórmula (G5) con un compuesto amino con N protegido adecuado en condiciones adecuadas proporciona el compuesto de fórmula (G6). Se hace reaccionar adicionalmente el compuesto de fórmula (G6) en condiciones adecuadas con cloruro de metanosulfonilo formando así el compuesto de fórmula (G7) que se hace reaccionar adicionalmente con un compuesto amino que contiene carboxilo protegido (tal como aminoácidos) para proporcionar el compuesto de fórmula (G8). La desprotección del grupo amino y carboxilo de compuesto (G8) en condiciones adecuadas tales como mediante hidrólisis en condiciones ácidas proporciona el compuesto de fórmula (G9). La ciclación del compuesto (G9) puede realizarse mediante tratamiento con un agente adecuado tal como HBTU en presencia de una base adecuada en un disolvente orgánico para proporcionar el compuesto de fórmula (XLI).

15

20

Pueden prepararse compuestos de fórmula (Ia) que tienen fórmula (XLII) procediendo como en el siguiente esquema 8, en el que P<sup>1</sup> es un grupo protector de amino tal como *tert*-butoxicarbonilo y P<sup>2</sup> es un grupo protector de carboxilo tal como un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, m y n tienen el mismo significado que el definido anteriormente.

25



Esquema 8

5 Tal como puede observarse en el esquema 8, se trata 2,4-dicloropirimidina (H1) en condiciones de acoplamiento de Suzuki con un ácido (cloropiridinil)-borónico apropiadamente sustituido de fórmula (H2) para proporcionar compuestos de fórmula (H3). Se hace reaccionar adicionalmente el compuesto de fórmula (H3) con la anilina de fórmula (H4) en condiciones estándar, por ejemplo en un disolvente adecuado tal como dioxano y en presencia de ácido p-toluenosulfónico (PTSA), para proporcionar el compuesto de fórmula (H5). También pueden obtenerse estos compuestos (H5) mediante acoplamiento de (H4) y (H3) por medio de una formación de C de arilo-N catalizada por Pd de Buchwald-Hartwig usando un catalizador de Pd, ligando, base y disolvente adecuados (por ejemplo Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, X-Phos, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y terc-BuOH, respectivamente). Véase lo citado anteriormente.

15 Se hace reaccionar adicionalmente el compuesto de fórmula (H5) en condiciones catalizadas usando por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>) con una propinil-amina con N protegido adecuada para proporcionar el compuesto de fórmula (H6), que se hidrogena adicionalmente en condiciones estándar para proporcionar el compuesto de fórmula (H7).

20 Se hace reaccionar adicionalmente el compuesto de fórmula (H7) en condiciones adecuadas con cloruro de metanosulfonilo formando así el compuesto de fórmula (H8) que se hace reaccionar adicionalmente con un compuesto amino que contiene carboxilo protegido (tal como aminoácidos) para proporcionar el compuesto de fórmula (H9). La desprotección del grupo amino y carboxilo de compuesto (H9) en condiciones adecuadas tales como mediante hidrólisis en condiciones ácidas proporciona el compuesto de fórmula (H10). La ciclación del compuesto (H10) puede realizarse mediante tratamiento con un agente adecuado tal como HBTU en presencia de una base adecuada en un disolvente orgánico para proporcionar el compuesto de fórmula (XLII).

25 Ejemplos más específicos para la síntesis de compuestos de fórmula (Ia), (Ib) y subgrupos de la misma se proporcionan en los ejemplos a continuación en el presente documento.

30 Cuando sea necesario o se desee, puede realizarse una cualquiera o más de las siguientes etapas adicionales cualquier orden:

(i) eliminar cualquier grupo protector restante;

35 (ii) convertir un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), cualquier subgrupo de la misma o una forma protegida del mismo en un compuesto adicional de fórmula (Ia) o (Ib) o una forma protegida del mismo;

(iii) convertir un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), cualquier subgrupo de la misma o una forma protegida del mismo en un N-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), cualquier subgrupo de la misma o una forma protegida del mismo;

40

(iv) convertir un N-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), cualquier subgrupo de la misma o una forma protegida del mismo en un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), cualquier subgrupo de la misma o una forma protegida del mismo;

5 (v) convertir un N-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto (Ia) o (Ib), cualquier subgrupo de la misma o una forma protegida del mismo en otro N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), cualquier subgrupo de la misma o una forma protegida del mismo;

10 (vi) si el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), cualquier subgrupo de la misma se obtiene como una mezcla de enantiómeros (R) y (S), resolver la mezcla para obtener el enantiómero deseado.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), cualquier subgrupo de la misma, N-óxidos, sales de adición, hidratos, solvatos, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos pueden convertirse en compuestos adicionales según la invención usando procedimientos conocidos en la técnica.

Los expertos en la técnica apreciarán que en los procedimientos descritos anteriormente puede necesitarse que se bloqueen los grupos funcionales de compuestos intermedios mediante grupos protectores.

20 Los grupos funcionales que se desean proteger incluyen hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos trialkilsililo (por ejemplo terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo o trimetilsililo), bencilo y tetrahidropiraniolo. Los grupos protectores adecuados para amino incluyen terc-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres alquílicos C<sub>1-6</sub> o bencílicos.

25 La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de una etapa de reacción.

Adicionalmente, los átomos de N en compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) pueden metilarse mediante métodos conocidos en la técnica usando CH<sub>3</sub>-I en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo 2-propanona, tetrahydrofurano o dimetilformamida. Alternativamente los átomos de N pueden alquilarse mediante tratamiento con un aldehído apropiado y un agente reductor tal como NaBH(OAc)<sub>3</sub>.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma también pueden convertirse entre sí siguiendo procedimientos conocidos en la técnica de transformación de grupos funcionales de los que se mencionan algunos ejemplos a continuación en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de la misma también pueden convertirse en las correspondientes formas de N-óxidos siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (Ia) o (Ib) con 3-fenil-2-(fenilsulfonil)oxaziridina o con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiacidos tales como, por ejemplo, ácido benzenocarboperoxoico o ácido benzenocarboperoxoico sustituido con halo, por ejemplo ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo hidroperóxido de terc-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol, metanol, propanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

50 Pueden obtenerse formas estereoquímicamente isoméricas puras de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), o cualquier subgrupo de la misma, mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Pueden separarse diastereómeros mediante métodos físicos tales como cristalización fraccionada y técnicas cromatográficas, por ejemplo distribución a contracorriente, cromatografía de líquidos y similares.

55 Algunos de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) y algunos de los productos intermedios en la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Pueden obtenerse formas estereoquímicamente isoméricas puras de dichos compuestos y dichos productos intermedios mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden separarse diastereoisómeros mediante métodos físicos tales como cristalización fraccionada o técnicas cromatográficas, por ejemplo de distribución a contracorriente, cromatografía de líquidos y métodos similares. Pueden obtenerse enantiómeros a partir de mezclas racémicas convirtiendo en primer lugar dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoméricos; luego separando físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoméricos mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada o técnicas cromatográficas, por ejemplo cromatografía de líquidos y métodos similares; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoméricos separados en los enantiómeros correspondientes. También pueden obtenerse formas estereoquímicamente isoméricas puras a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los

productos intermedios y materiales de partida apropiados, siempre que las reacciones que intervengan se produzcan de manera estereoespecífica.

Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) y productos intermedios implica cromatografía de líquidos, en particular cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral.

Algunos de los productos intermedios y materiales de partida usados en los procedimientos de reacción mencionados anteriormente en el presente documento son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la técnica.

La descripción también describe generalmente todos los profármacos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I para los que se hace referencia general a la técnica anterior mencionada a continuación en el presente documento.

El término "profármaco" tal como se usa en el presente documento significa los derivados farmacológicamente aceptables tales como ésteres, amidas y fosfatos, de manera que el producto de biotransformación *in vivo* resultante del derivado es el fármaco activo. La referencia por Goodman y Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8ª ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", págs. 13-15) que describe profármacos de manera general se incorpora al presente documento. Pueden prepararse profármacos de los compuestos de la invención modificando grupos funcionales presentes en dicho componente de tal manera que las modificaciones se escinden, o bien en la manipulación rutinaria o bien *in vivo*, del componente original. Se describen ejemplos típicos de profármacos por ejemplo en los documentos WO 99/33795, WO 99/33815, WO 99/33793 y WO 99/33792 incorporados todos en el presente documento como referencia. Los profármacos se caracterizan por biodisponibilidad aumentada y se metabolizan fácilmente para dar los inhibidores activos *in vivo*. El término "prefármaco", tal como se usa en el presente documento, significa cualquier compuesto que se modificará para formar una especie de fármaco, en el que la modificación puede tener lugar o bien dentro o bien fuera del cuerpo, y o bien antes o bien después de que el prefármaco alcance la zona del cuerpo en la que está indicada la administración del fármaco.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son inhibidores de cinasas. Por tanto, los compuestos de la invención pueden usarse para la inhibición de cinasas *in vitro* o *in vivo*, preferiblemente *in vitro*, para modular rutas y/o procesos biológicos en los que están implicadas tales cinasas; y/o para prevenir y/o tratar enfermedades o trastornos en los que están implicadas tales cinasas, rutas y/o procesos.

En vista de las propiedades farmacológicas descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (Ia), (Ib) o cualquier subgrupo de la misma, sus N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas, pueden usarse como medicamento. Tal como se usa en el presente documento los compuestos de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula (Ia), (Ib) tal como se definió anteriormente en el presente documento, incluyendo todos los subgrupos y combinaciones de las mismas.

Según una realización particular, los compuestos de la invención pueden usarse para inhibir selectivamente PLK4; y como tales pueden usarse para cualquier fin conocido *per se* para inhibidores de PLK4. Dicha inhibición puede efectuarse *in vitro* y/o *in vivo*.

En la invención, se da preferencia particular a compuestos de fórmula (Ia), (Ib) o cualquier subgrupo de la misma que, en el ensayo de inhibición para PLK4 descrito a continuación, inhiben PLK4 con un valor de pCl<sub>50</sub> de más de 3, preferiblemente más de 4, más preferiblemente más de 5, preferiblemente más de 6, incluso más preferiblemente más de 7 tal como se determina mediante un ensayo adecuado, tal como el ensayo usado en los ejemplos a continuación.

Según una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o un estado mediado por PLK4 en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto según la presente invención.

También se encontró que algunos compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora de CDK1 y/o CDK4.

En la invención, se da preferencia particular a compuestos de fórmula (Ia), (Ib) o cualquier subgrupo de la misma que, en el ensayo de inhibición para CDK1 y/o CDK4 descrito a continuación, inhiben CDK1 y/o CDK4 con un valor de pCl<sub>50</sub> de más de 3, preferiblemente más de 4, más preferiblemente más de 5, preferiblemente más de 6, incluso más preferiblemente más de 7 tal como se determina mediante un ensayo adecuado, tal como en ensayo usado en los ejemplos a continuación.

Según una realización, la invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o un estado mediado por CDK1 y/o CDK4 en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un

compuesto según la presente invención.

Además de su actividad frente a PLK4, se ha encontrado que algunos compuestos según la invención tienen actividad frente a cinasa Aurora B.

5 En la invención, se da preferencia particular a compuestos de fórmula (Ia), (Ib) o cualquier subgrupo de la misma que, en el ensayo de inhibición para cinasa Aurora B descrito a continuación, inhiben cinasa Aurora B con un valor de  $pCl_{50}$  de más de 3, preferiblemente más de 4, más preferiblemente más de 5, preferiblemente más de 6, incluso más preferiblemente más de 7 tal como se determina mediante un ensayo adecuado, tal como en ensayo usado en los ejemplos a continuación.

10 Según una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula Ia o Ib para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o un estado mediado por cinasa Aurora B en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto según la presente invención.

15 Los compuestos definidos anteriormente en el presente documento presentan actividad antitumoral. Sin desear implicar que los compuestos dados a conocer en la presente invención presentan actividad farmacológica sólo en virtud de un efecto sobre un único proceso biológico, se cree que los compuestos proporcionan un efecto antitumoral por medio de la inhibición de una o más de las proteínas cinasas que están implicadas en la regulación de mitosis celular y que llevan a catástrofe citogenética en caso de actividad aberrante.

20 Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos proliferativos celulares, incluyendo cáncer, artritis reumatoide, reestenosis y aterosclerosis. En el tratamiento de cánceres dichos cánceres incluyen cáncer de pulmón (especialmente cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, rectal o de estómago y carcinomas papilares (tales como cáncer de tiroides papilar), cánceres de células escamosas de la cabeza y del cuello, cánceres esofágicos incluyendo cáncer orofaríngeo, y leucemias de división celular rápida tales como leucemia mielógena aguda (LMA).

25 También se encontró que algunos compuestos de la presente invención tienen actividad GSK-3.

30 En la invención, se da preferencia particular a compuestos de fórmula (Ia), (Ib) o cualquier subgrupo de la misma que, en el ensayo de inhibición para GSK-3 descrito a continuación, inhiben GSK-3 con un valor de  $pCl_{50}$  de más de 3, preferiblemente más de 4, más preferiblemente más de 5, preferiblemente más de 6, incluso más preferiblemente más de 7 tal como se determina mediante un ensayo adecuado, tal como en ensayo usado en los ejemplos a continuación.

35 Según una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o un estado mediado por GSK-3 en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto según la presente invención.

40 Por tanto la presente invención también se refiere a los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas a través de la actividad de GSK-3 tales como cáncer, trastorno bipolar, diabetes, enfermedad de Alzheimer, leucopenia, FTDP-17, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann Pick tipo C, demencia pugilística, demencia sólo con ovillos, demencia con ovillos y calcificación, síndrome de Down, distrofia miotónica, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, demencia relacionada con el SIDA, parkinsonismo posencefálico, enfermedades priónicas con ovillos, panencefalitis esclerosante subaguda, DLF, argirofilia granulosa, SSPE, enfermedades inflamatorias, depresión, cáncer, trastornos dermatológicos tales como alopecia, neuroprotección, esquizofrenia, dolor, en particular dolor neuropático. También pueden usarse inhibidores de GSK3 para inhibir la motilidad del esperma y por tanto pueden usarse como anticonceptivos masculinos.

45 Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento de una variedad de estados y trastornos, seleccionados del grupo que comprende cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer de vejiga, cáncer rectal, cáncer de estómago, carcinomas papilares, cánceres de células escamosas de la cabeza y del cuello, cánceres esofágicos, leucemias de división celular rápida; enfermedad de Alzheimer; diabetes; trastorno bipolar; dolor; depresión; enfermedades inflamatorias. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente a seres humanos, como anticonceptivos masculinos.

50 En particular, los presentes compuestos pueden usarse para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de uno cualquiera de los estados patológicos mencionados anteriormente en el presente documento, en particular para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que comprende cáncer; enfermedad de Alzheimer; diabetes; trastorno bipolar; dolor; depresión y enfermedades inflamatorias.

65

En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), se describe un método de tratar animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen, o un método de prevenir que animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, padezcan, cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

Dichos métodos comprenden la administración, es decir la administración sistémica o tópica, preferiblemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), una forma de N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un profármaco, un solvato, un hidrato, una mezcla racémica, una amina cuaternaria o un estereoisómero del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención es la cantidad suficiente para tener actividad antitumoral y que esta cantidad varía, entre otras cosas, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y el estado del paciente. Generalmente, la cantidad de un compuesto de la presente invención que va a administrarse como agente terapéutico para tratar trastornos proliferativos celulares tales como cáncer, artritis reumatoide, reestenosis y aterosclerosis se determinará en cada caso por un médico encargado.

Generalmente, una dosis adecuada es una que da como resultado una concentración de los compuestos de la presente invención en el sitio de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200  $\mu$ M, y más habitualmente de 5 nM a 50  $\mu$ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, a un paciente que necesite el tratamiento se le administrarán probablemente entre 0,01 mg/kg y 250 mg/kg de peso corporal, en particular desde 0,1 mg/kg hasta 50 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominado principio activo en el presente documento, que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará, por supuesto, en cada caso, por ejemplo con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que está tratándose. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen de entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento los compuestos según la invención se formulan preferiblemente antes del ingreso. Tal como se describe a continuación en el presente documento, se preparan formulaciones farmacéuticas adecuadas mediante procedimientos conocidos usando componentes bien conocidos y fácilmente disponibles.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica individual que contiene un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) y un agente terapéutico pueden administrarse al apacientes juntos en una composición de dosificación oral individual tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas.

Cuando se usan formulaciones de dosificación oral separadas, los compuestos de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo (por ejemplo, de manera concurrente) o en momentos separados escalonadamente (por ejemplo, secuencialmente).

Por ejemplo los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros agentes anticancerígenos. Ejemplos de agentes anticancerígenos son:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo cisplatino, carboplatino o oxaliplatino;
- compuestos de taxano, por ejemplo paclitaxel o docetaxel;
- inhibidores de la topoisomerasa I, tales como compuestos de camptotecina por ejemplo irinotecán o topotecán;
- inhibidores de la topoisomerasa II, tales como derivados de la podofilotoxina antitumorales por ejemplo etopósido o tenipósido;
- alcaloides de la vinca antitumorales, por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo 5-fluorouracilo, gemcitabina o capecitabina;
- agentes alquilantes, tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina o lomustina;
- derivados de antraciclinas antitumorales, por ejemplo daunorubicina, doxorubicina, idarubicina o mitoxantrona;
- anticuerpos contra HER2, por ejemplo trastuzumab;

- antagonistas de receptores de estrógenos o moduladores de receptores de estrógenos selectivos, por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, droloxifeno, Faslodex o raloxifeno;

5 - inhibidores de la aromatasas, tales como exemestano, anastrozol, letrozol y vorozol;

- agentes de diferenciación, tales como retinoides, vitamina D y agentes que bloquean el metabolismo del ácido retinoico (RAMBA), por ejemplo Accutane;

10 - inhibidores de la ADN metil transferasa, por ejemplo azacitidina;

- inhibidores de cinasas, por ejemplo flavoperidol, imatinib mesilato o gefitinib;

- inhibidores de la farnesiltransferasa por ejemplo tipifarnib;

15 - inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) por ejemplo butirato de sodio, ácido hidroxámico suberilánilida (SAHA), R306465, JNJ26481585 y tricostatina A;

- inhibidores de la ruta de ubiquitina-proteosoma por ejemplo PS-341, MLN.41 o bortezomib;

20 - Yondelis;

- inhibidores de la telomerasa, por ejemplo telomestatina;

25 - inhibidores de la metaloproteinasas de la matriz, por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat y metastat.

El término “compuesto de coordinación de platino” se usa en el presente documento para indicar cualquier compuesto de coordinación de platino que inhibe el crecimiento de células tumorales que proporciona platino en forma de un ión.

30 El término “compuestos de taxano” indica una clase de compuestos que tienen el sistema de anillos de taxano y están relacionados con, o derivados de, extractos de determinadas especies de tejos (*Taxus*).

35 El término “inhibidores de la topoisomerasa” se usa para indicar enzimas que pueden alterar la topología del ADN en células eucariotas. Son críticas para funciones celulares importantes y proliferación celular. Existen dos clases de topoisomerasas en células eucariotas, concretamente tipo I y tipo II. La topoisomerasa I es una enzima monomérica con un peso molecular de aproximadamente 100.000. La enzima se une a ADN e introduce una rotura de hebra individual transitoria, desenrolla la doble hélice (o permite que se desenrolle) y posteriormente vuelve a sellar la rotura antes de disociarse de la hebra de ADN. La topoisomerasa II tiene un mecanismo de acción similar que implica la inducción de roturas de hebras de ADN o la formación de radicales libres.

40 El término “compuestos de camptotecina” se usa para indicar compuestos que están relacionados con el, o se derivan del, compuesto de camptotecina original que es un alcaloide insoluble en agua derivado del árbol chino *Camptothecin acuminata* y el árbol indio *Nothapodytes foetida*.

45 El término “compuestos de podofilotoxina” se usa para indicar compuestos que están relacionados con, o se derivan de, la podofilotoxina original, que se extrae de la planta de la mandrágora.

50 El término “alcaloides de la vinca antitumorales” se usa para indicar compuestos que están relacionados con, o se derivan de, extractos de la planta vinca peruviana (*Vinca rosea*).

55 El término “agentes alquilantes” abarca un grupo diverso de productos químicos que tienen la característica común de que tienen la capacidad de aportar, en condiciones fisiológicas, grupos alquilo a macromoléculas biológicamente vitales tales como ADN. Con la mayoría de los agentes más importantes, tales como las mostazas nitrogenadas y las nitrosoureas, los restos alquilantes activos se generan *in vivo* tras reacciones de degradación complejas, algunas de las cuales son enzimáticas. Las acciones farmacológicas más importantes de los agentes alquilantes son las que alteran los mecanismos fundamentales relacionados con la proliferación celular en particular la síntesis de ADN y la división celular. La capacidad los agentes alquilantes para interferir con la función y la integridad del ADN en tejidos de proliferación rápida proporciona la base para sus aplicaciones terapéuticas y para muchas de sus propiedades tóxicas.

60 El término “derivados de antraciclinas antitumorales” comprende antibióticos que se obtienen a partir del hongo *Strep. peiticus var. caesius* y sus derivados, caracterizados por tener una estructura de anillo de tetraciclina con un azúcar inusual, daunosamina, unido mediante un enlace glicosídico.

65 Se ha mostrado que la amplificación de la proteína del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER



2) en carcinomas de mama primarios se correlaciona con un pronóstico clínico malo para determinados pacientes. Trastuzumab es un anticuerpo IgG1 kappa monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante altamente purificado que se une con afinidad y especificidad elevadas al dominio extracelular del receptor HER2.

5 Muchos cánceres de mama tienen receptores de estrógeno y el crecimiento de estos tumores puede estimularse mediante estrógeno. Los términos “antagonistas de receptores de estrógenos” y “moduladores de receptores de estrógeno selectivos” se usan para indicar inhibidores competitivos de la unión de estradiol al receptor de estrógenos (ER). Los moduladores de receptores de estrógeno selectivos, cuando se unen al ER, inducen un cambio en la forma tridimensional del receptor, modulando su unión al elemento de respuesta a estrógenos (ERE) en el ADN.

10 En mujeres posmenopáusicas, la fuente principal de estrógeno en circulación es a partir de la conversión de andrógenos suprarrenales y ováricos (androstenediona y testosterona) en estrógenos (estrone y estradiol) mediante la enzima aromatasa en tejidos periféricos. La privación de estrógeno a través de la inhibición o desactivación de la aromatasa es un tratamiento eficaz y selectivo para algunas pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama dependiente de hormonas.

15 El término “agente antiestrógeno” se usa en el presente documento para incluir no sólo antagonistas del receptor de estrógenos y moduladores de receptores de estrógeno selectivos sino también inhibidores de la aromatasa tal como se mencionó anteriormente.

20 El término “agentes de diferenciación” abarca compuestos que pueden, de diversas maneras, inhibir la proliferación celular e inducir la diferenciación. Se conoce que la vitamina D y los retinoides desempeñan un papel principal en la regulación del crecimiento y la diferenciación de una amplia variedad de tipos de células normales y malignas. Los agentes que bloquean el metabolismo del ácido retinoico (RAMBA) aumentan los niveles de ácidos retinoicos endógenos inhibiendo el catabolismo mediado por citocromo P450 de ácidos retinoicos.

25 Los cambios en la metilación de ADN están entre las anomalías más comunes en neoplasias humanas. La hipermetilación dentro de los promotores de genes seleccionados se asocia habitualmente con la desactivación de los genes implicados. El término “inhibidores de la ADN metil transferasa” se usa para indicar compuestos que actúan a través de inhibición farmacológica de ADN metil transferasa y reactivación de la expresión de genes supresores de tumores.

30 El término “inhibidores de la farnesiltransferasa” se usa para indicar compuestos que se diseñaron para impedir la farnesilación de Ras y otras proteínas intracelulares. Han mostrado tener efecto sobre la proliferación y la supervivencia de células malignas.

35 El término “inhibidor de la histona desacetilasa” se usa para identificar un compuesto, que puede interactuar con una histona desacetilasa e inhibir su actividad, más particularmente su actividad enzimática. Inhibir la actividad enzimática de la histona desacetilasa significa reducir la capacidad de una histona desacetilasa de eliminar un grupo acetilo de una histona.

40 El término “otros inhibidores de la ruta de ubiquitina-proteosoma” se usa para identificar compuestos que inhiben la destrucción dirigida de proteínas celulares en el proteosoma, incluyendo proteínas reguladoras del ciclo celular.

45 El término “inhibidor de la telomerasa” se refiere a compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa, especialmente compuestos que inhiben el receptor de telomerasa.

50 El término “inhibidor de la metaloproteínasa de la matriz” incluye, pero no se limita a, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse como “radiosensibilizadores” y/o “quimiosensibilizadores”.

55 Se conoce que los radiosensibilizadores aumentan la sensibilidad de células cancerosas a los efectos tóxicos de la radiación ionizante. Se han sugerido varios mecanismos para el modo de acción de radiosensibilizadores en la bibliografía incluyendo: radiosensibilizadores de células hipóxicas (por ejemplo, compuesto de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que imitan al oxígeno o alternativamente se comportan como agentes biorreductores en hipoxia; radiosensibilizadores de células no hipóxicas (por ejemplo, pirimidinas halogenadas) que pueden ser análogos de bases de ADN y preferentemente se incorporan al ADN de células cancerosas y promueven así la rotura inducida por radiación de moléculas de ADN y/o impiden los mecanismos de reparación de ADN normales; y diversos otros posibles mecanismos de acción se han planteado como hipótesis para radiosensibilizadores en el tratamiento de enfermedad.

60 Muchos protocolos de tratamiento de cáncer actualmente emplean radiosensibilizadores junto con radiación de rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicidina,

flurordesoxiuridina (FudR), hidroxiurea, cisplatino y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mimos.

La terapia fotodinámica (PDT) de cánceres emplea la luz visible como le activador de radiación del agente sensibilizador. Los ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, pero no se limitan a:

5 derivados de hematoporfirina, Photofrin, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feofóbida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mimos.

Los radiosensibilizadores pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos diferentes, que incluyen, pero no se limitan a: compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterápicos que actúan en el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar cáncer u otra enfermedad. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales que pueden usarse junto con radiosensibilizadores incluyen, pero no se limitan a: 5-fluorouracilo,

15 leucovorina, 5'-amino-5'-desoxitimidina, oxígeno, carbógeno, transfusiones de glóbulos rojos, perfluorocarbonos (por ejemplo, Fluosol 10 DA), 2,3-DPG, BW12C, bloqueadores de los canales de calcio, pentoxifilina, compuestos antiangiogénesis, hidralazina y LBSO. Los ejemplos de agentes quimioterápicos que pueden usarse junto con radiosensibilizadores incluyen, pero no se limitan a: adriamicina, camptotecina, carboplatino, cisplatino, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, interferón (alfa, beta, gamma), interleucina 2, irinotecán, paclitaxel,

20 topotecán y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mimos.

Pueden administrarse quimiosensibilizadores junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos, que incluyen, pero no se limitan a: compuestos que promueven la incorporación de quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterápicos que actúan en el tumor u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar cáncer u otra enfermedad.

25

Mientras sea posible que el principio activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica.

30

Por consiguiente, la presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la composición y no perjudicial para los receptores de la misma.

35

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos en Gennaro *et al.* Remington's Pharmaceutical Sciences (18<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la parte 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o forma de sal de adición, se combina como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están de manera deseable en forma farmacéutica unitaria adecuada, preferiblemente, para la administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como mediante inhalación, una pulverización nasal, colirios o mediante una crema, gel, champú o similares. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de administración, comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente que potencia la penetración y/o un agente que puede humectarse adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no provocan ningún efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ayudar a preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una unción puntual o como una pomada.

40

45

50

55

60

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma unitaria de dosificación por la facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma unitaria de dosificación tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en el presente documento se refiere a unidades

65

físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharillas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de las mismas.

Los presentes compuestos pueden usarse para la administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como mediante inhalación, una pulverización nasal, colirios o mediante una crema, gel, champú o similares. Los compuestos se administran preferiblemente por vía oral. La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (Ia), (Ib) usado, el estado particular que está tratándose, la gravedad del estado que está tratándose, la edad, el peso, el sexo, el grado del trastorno y el estado físico general del paciente particular así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, tal como conocen bien los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

### Parte experimental

A continuación en el presente documento, el término "Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>" significa carbonato de sodio, "MgSO<sub>4</sub>" significa sulfato de magnesio, "CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>" significa diclorometano, "HCl" significa ácido clorhídrico, "CH<sub>3</sub>CN" significa acetonitrilo, "DMAP" significa N,N-dimetilpiridin-4-amina, "THF" significa tetrahidrofurano, "DIPE" significa diisopropil éter, "HBTU" significa hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazol-1-io, "HATU" significa 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-io, "DCC" significa N,N'-diciclohexilcarbodiimida, "PyBOP" significa hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(tripirrolidin-1-il)fosfonio, "Et<sub>3</sub>N" significa trietilamina, "EtOAc" significa acetato de etilo, "Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>" significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), "X-phos" significa dicitclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfina, "DMF" significa N,N-dimetilformamida, "DIPEA" significa N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, "NaBH(OAc)<sub>3</sub>" significa triacetoxiborohidruro de sodio, "TIS" significa triisopropilsilano, "TFA" o "CF<sub>3</sub>COOH" significa ácido 2,2,2-trifluoroacético, "K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>" significa carbonato de potasio, "NH<sub>4</sub>Cl" significa cloruro de amonio, "Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>" significa carbonato de cesio, "Et<sub>2</sub>O" significa dietil éter, "Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>" significa sulfato de sodio, "CH<sub>3</sub>OH" significa metanol, "EtOH" significa etanol, "terc-BuOH" significa terc-butanol, "PPh<sub>3</sub>" significa trifenilfosfina, "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" significa tris[ $\square$ -[(1,2- $\square$ :4,5- $\square$ )-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]dipaladio, "NH<sub>4</sub>OH" significa hidróxido de amonio, "HOAc" significa ácido acético, "NaHCO<sub>3</sub>" significa hidrogenocarbonato de sodio, "NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>" significa hidrogenocarbonato de amonio, "NH<sub>3</sub>" significa amoniaco, "DCE" significa 1,2-dicloroetano, "BOC" significa terc-butoxilcarbonilo, "EDCl" significa clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, "DEAD" significa azodicarboxilato de dietilo, "XANTPHOS" significa (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina), "HOBt" significa 1-hidroxi-1H-benzotriazol, "CDI" significa 1,1'-carbonildiimidazol (también 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol), "DIAD" significa diazodicarboxilato de diisopropilo, "c.s." significa cantidad suficiente.

MP-NCO o MP-isocianato es un eliminador del enlace de poliestireno macroporoso (metilisocianato de poliestireno). Tipo de resina: poli(estireno-co-divinilbenceno) macroporoso altamente reticulado.

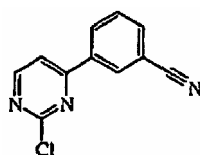
PS-NCO o PS-isocianato también es un eliminador nucleófilo (metilisocianato de poliestireno) pero con un tipo de resina diferente al de MP-NCO: poli(estireno-co-divinilbenceno) reticulado al 1%.

ScavengePore® se basa en una matriz de resina de poliestireno/divinilbenceno macroporoso altamente reticulado.

### A. Preparación de los productos intermedios

#### Ejemplo A1

##### a) Preparación de producto intermedio (1)



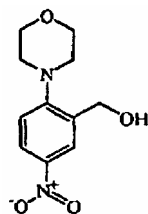
Se suspendieron 2,4-dicloro-pirimidina (0,1360 mol) y ácido B-(3-cianofenil)-borónico (0,1360 mol) en tolueno/EtOH (9/1; 500 ml). Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,4 M (350 ml) y se calentó la mezcla de reacción en un baño de aceite de 50°C. Entonces se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,0014 mol) y se agitó la mezcla durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se recogió el sólido y se secó en una estufa de vacío a 50°C. Se secó la fase orgánica del filtrado (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se trituró este residuo con hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/1, 100 ml) y se agitó durante la noche. Se recogió el

sólido y se secó. Se combinaron ambas fracciones para dar un sólido de color blanquecino, proporcionando 23,77 g (81,1%) de producto intermedio (1).

#### Ejemplo A2

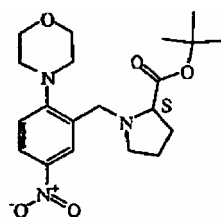
5

a) Preparación de producto intermedio (2)



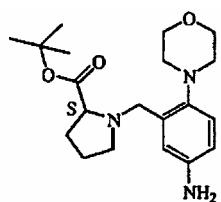
- 10 Se hirvió una mezcla de 2-fluoro-5-nitro-bencenometanol (0,1750 mol) y morfolina (0,5700 mol) en 2-propanol (50 ml) a reflujo a lo largo del fin de semana. Se concentró la mezcla de reacción y entonces se diluyó con agua (100 ml) y tolueno (500 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con tolueno (200 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color amarillo oscuro. Se disolvió esto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 ml) se lavó con HCl 1 M hasta pH  $\pm 2$ . Se secó la fase orgánica (15 ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró, proporcionando 43 g (100%) de producto intermedio (2).

b) Preparación de producto intermedio (3)



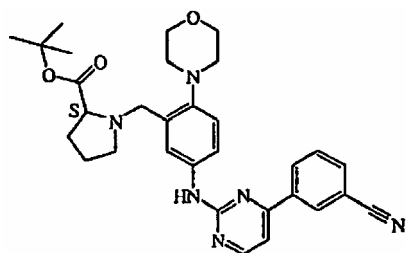
- 20 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,0471 mol) a una disolución de producto intermedio (2) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  y DMAP (0,0502 mol). Se añadieron L-prolina, éster terc-butílico (0,0437 mol) una cantidad catalítica de yoduro de potasio y se hirvió la mezcla de reacción a reflujo durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró sobre un pequeño lecho de Dicalite y se concentró. Se disolvió el residuo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3 l) y se lavó con agua (25 (2x 0,1 l), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo anaranjado, proporcionando 17,0 g (100%) de producto intermedio (3) (enantiómero S).

c) Preparación de producto intermedio (4)



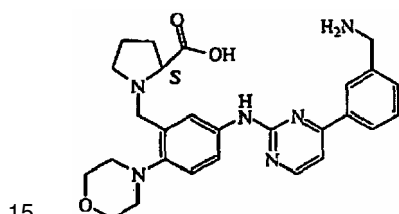
- 30 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (3) (0,0430 mol) en THF (200 ml) con Pd/C (2 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (1 ml; al 4% en DIPE). Tras la captación de  $\text{H}_2$  (3 equivalentes), se eliminó el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente, proporcionando 15,0 g (96,5%) de producto intermedio (4) (35 (enantiómero S) como un aceite viscoso.

d) Preparación de producto intermedio (5)



5 Se calentaron el producto intermedio (4) (0,0415 mol) y el producto intermedio (1) (0,0415 mol) en *tert*-BuOH (200 ml) a 65°C. Se añadieron  $K_2CO_3$  (6,0 g) y XANTPHOS (0,0008 mol) y entonces se añadió acetato de paladio (II) (0,0004 mol). Se calentó la mezcla de reacción heterogénea durante la noche a esta temperatura. Entonces se añadieron XANTPHOS (0,0008 mol), acetato de paladio (II) (0,0004 mol) y *tert*-BuOH (100 ml) adicionales. Tras 16 horas a esta temperatura, se vertió la mezcla de reacción sobre hielo (1000 ml) y se extrajo la fase acuosa con  $CH_2Cl_2$  (3x 300 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se concentraron. Se sometió el residuo a cromatografía (filtro de vidrio,  $SiO_2$  (0,5 kg), eluyente  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  desde 100/0 hasta 97/3). Esto dio un sólido de color pardo, proporcionando 14,7 g (65,6%) de producto intermedio (5) (enantiómero S), usado como tal en la siguiente etapa.

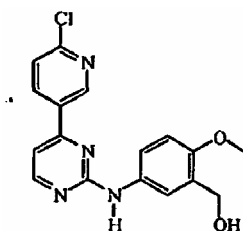
e) Preparación de producto intermedio (6)



15 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (5) (0,0270 mol) en  $NH_3$  7 N en  $CH_3OH$  (c.s.) con níquel Raney como catalizador. Tras la captación de  $H_2$  (2 equivalentes), se filtró la mezcla de reacción sobre un pequeño lecho de Dicalite y se concentró para dar un aceite de color marrón. Se disolvió este aceite en  $CH_2Cl_2$  (50 ml) y se trató con TFA (25 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se evaporó conjuntamente con  $CH_3CN$  (3x). Se usó el residuo aceitoso como tal, proporcionando 32 g de producto intermedio en bruto (6) (enantiómero S).

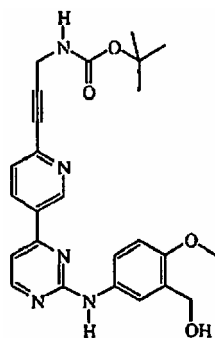
### 25 Ejemplo A3

a) Preparación de producto intermedio (7)



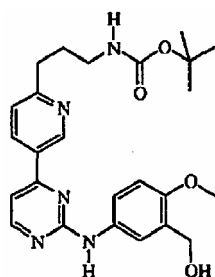
30 Se agitaron 2-cloro-4-(6-cloro-3-piridinil)-pirimidina (0,0088 mol), 5-amino-2-metoxi-bencenometanol (0,0088 mol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,0022 mol) en dioxano (150 ml) durante 20 horas a reflujo. Se evaporó el disolvente y se diluyó el residuo con  $H_2O$  y disolución acuosa de  $Na_2CO_3$  al 10%. Se extrajo esta mezcla 2 veces con  $CH_2Cl_2/CH_3OH$ . Se lavó la fase orgánica separada con  $H_2O$ , se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo en  $CH_2Cl_2$ . Se separó el precipitado por filtración y se secó (a vacío), proporcionando 1,17 g (38,9%) de producto intermedio (7).

b) Preparación de producto intermedio (8)



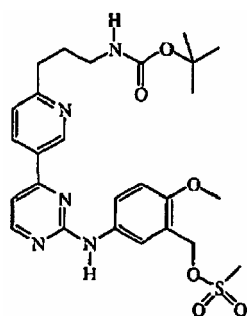
Se purgaron el producto intermedio (7) (0,016 mol), yoduro de cobre (200 mg) y PPh<sub>3</sub> (400 mg) en Et<sub>3</sub>N (100 ml) y DMF (200 ml) con N<sub>2</sub>. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (500 mg) y se purgó la mezcla con N<sub>2</sub>. Se añadió prop-2-in-1-  
 5 ilcarbamato de terc-butilo (5,5 g) en DMF (30 ml) a la mezcla de reacción a 50°C y entonces se agitó durante 20 horas a 60°C. Se evaporó el disolvente y se diluyó el residuo con H<sub>2</sub>O. Se extrajo esta mezcla 3 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavó la fase orgánica separada con H<sub>2</sub>O, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo en DIPE. Se separó el  
 10 precipitado por filtración y se secó a vacío, proporcionando 3,5 g (47,4%) de producto intermedio (8).

c) Preparación de producto intermedio (9)



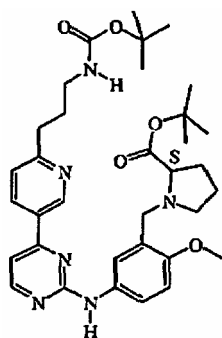
Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (8) (0,01 mol) en CH<sub>3</sub>OH (150 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora con níquel Raney (cant. cat.) como catalizador. Tras la captación de H<sub>2</sub> (2 equivalentes), se eliminó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente.  
 20 Se suspendió el residuo en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó (a vacío), proporcionando 3,5 g (75%) de producto intermedio (9).

d) Preparación de producto intermedio (10)



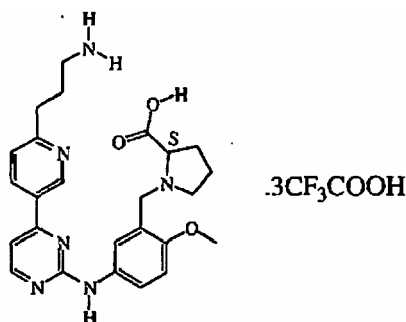
Se agitaron el producto intermedio (9) (0,0075 mol), cloruro de metanosulfonilo (0,027 mol) y DIPEA (11,2 ml) en CH<sub>3</sub>CN (350 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió otra vez DIPEA (14 ml) a la mezcla de reacción, proporcionando el producto intermedio (10) que se usó como tal en la siguiente etapa.  
 30

e) Preparación de producto intermedio (11)



- Se agitaron el producto intermedio (10) (0,001 mol) y éster terc-butílico de L-prolina (0,0012 mol) durante 20 horas a 70°C. Se añadió resina de isocianato de bencilo (500 mg) a la mezcla de reacción y se agitó otras 20 horas a 70°C.  
 5 Se filtró la mezcla de reacción. Se evaporó el disolvente del filtrado, proporcionando el producto intermedio (11) (enantiómero S) usado como tal en la siguiente etapa.

f) Preparación de producto intermedio (12)



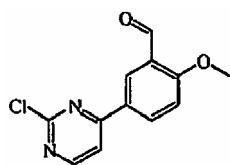
10

Se agitó el producto intermedio (11) (0,001 mol) en  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (30 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) durante 20 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se evaporó conjuntamente con tolueno, proporcionando el producto intermedio (12) ( $\cdot 3\text{CF}_3\text{COOH}$ ) (enantiómero S) usado como tal en la siguiente etapa.

15

#### Ejemplo A4

a) Preparación de producto intermedio (13)

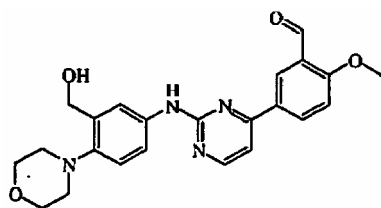


20

- Se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,0016 mol) bajo atmósfera de nitrógeno a una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (0,068 mol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (110 ml) (se purgó la mezcla con  $\text{N}_2$ ). Se calentó la mezcla en un baño de aceite a 60°C. Se añadió gota a gota una disolución de ácido B-(3-formil-4-metoxifenil)-borónico (6,12 g, 0,034 mol) en disolución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0,4 M (110 ml) y  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 ml) a lo largo de 30 minutos. Se agitó la mezcla durante 3 horas a esta temperatura y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 x 20 ml) y se secó a vacío, proporcionando 5,54 g de fracción (I). Se evaporó la fase orgánica del filtrado ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) y se extrajo el concentrado acuoso con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica separada ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Se recrystalizó el residuo en  $\text{CH}_3\text{CN}$ , proporcionando 0,94 g de una fracción de sólido de color blanco (II). Se combinaron las fracciones (I) y (II), proporcionando 6,48 g (76%) de producto intermedio (13).

30

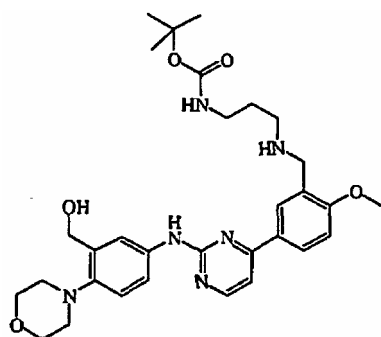
b) Preparación de producto intermedio (14)



Se purgó una mezcla de producto intermedio (13) (0,0174 mol), producto intermedio (2) (0,0226 mol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,0005 mol), X-Phos (0,0015 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0348 mol) con N<sub>2</sub>. Se añadió terc-BuOH (80 ml) y se purgó N<sub>2</sub> a través de la suspensión durante 10-15 minutos. Se calentó la mezcla durante la noche a 80°C. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se añadieron H<sub>2</sub>O (50 ml) y EtOAc (150 ml). Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Se formó un precipitado dejándolo reposar. Se separó el sólido por filtración y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 ml), proporcionando 2,38 g de producto intermedio (14) (sólido de color amarillo).

10

c) Preparación de producto intermedio (15)

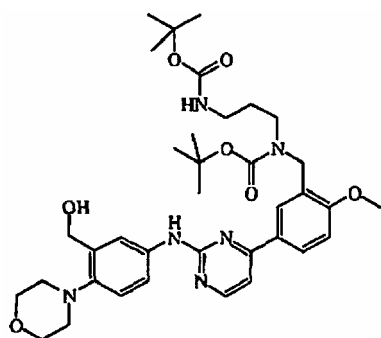


Se agitó una mezcla de producto intermedio (14) (0,00573 mol) y (3-aminopropil)carbamato de terc-butilo (0,00859 mol) en THF (50 ml). Se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,00859 mol) tras 10 minutos y se continuó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Entonces se extinguió la mezcla de reacción con NaOH (75 ml; 1 M) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1x 150 ml, 1x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente para proporcionar un residuo aceitoso que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, en primer lugar EtOAc pero se eluyó el producto con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 10/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando 2,15 g (65%) de producto intermedio (15).

20

d) Preparación de producto intermedio (16)

25



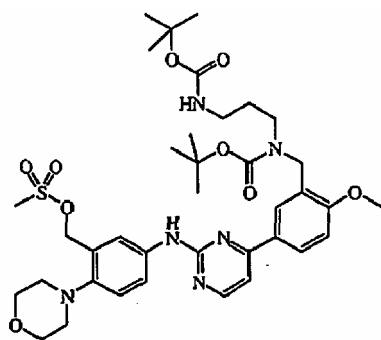
Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,000185 mol) a una mezcla de producto intermedio (15) (0,003715 mol) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,004458 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió gel de sílice (10 g) y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna (eluyente: hexano/EtOAc 1/2). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando 2,01 g (79,7%) de producto intermedio (16).

30

e) Preparación de producto intermedio (17)

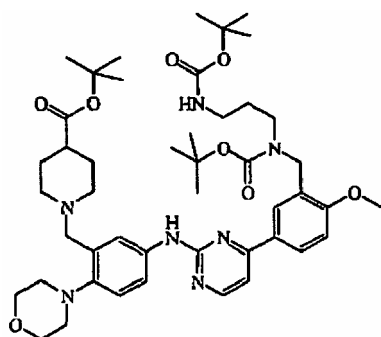
35





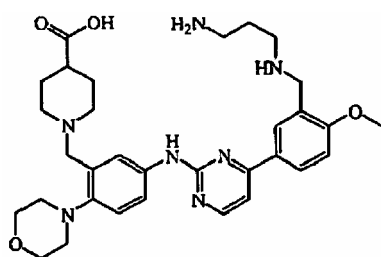
Se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,00355 mol) a una disolución de producto intermedio (16) (0,00296 mol), DIPEA (0,017 mol) y DMF (57 ml). Se agitó la mezcla durante 1 hora, proporcionando el producto intermedio (17) usado como tal en la siguiente etapa.

f) Preparación de producto intermedio (18)



Se pesó piperidina-4-carboxilato de terc-butilo (0,000500 mol) en un tubo de reacción. Se añadió una disolución de producto intermedio (17) (0,000250 mol) en DIPEA y DMF y se calentó la mezcla durante la noche a 65°C. Se realizó la eliminación con MP-NCO a temperatura ambiente. Se separó el eliminador por filtración y se lavó dos veces alternativamente con CH<sub>3</sub>OH (5 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (10/1, v/v). Se evaporó el filtrado y se usó el producto intermedio en bruto resultante (18) como tal en la siguiente etapa.

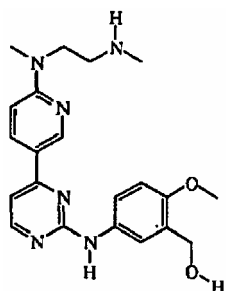
g) Preparación de producto intermedio (19)



Se hizo reaccionar una mezcla del producto intermedio (18) (0,000250 mol) y TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TIS (5 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se evaporó la mezcla hasta sequedad, proporcionando el producto intermedio (19) usado como tal en la siguiente etapa de reacción.

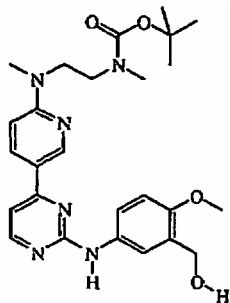
25 Ejemplo A5

a) Preparación de producto intermedio (20)



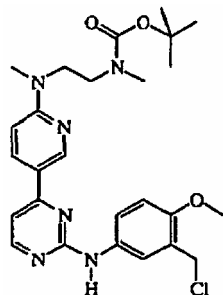
5 Se sometió a reflujo el producto intermedio (7) (0,016 mol) en N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (100 ml) durante 4 horas. Se evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo con H<sub>2</sub>O. Se extrajo esta mezcla 2 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se recrystalizó el residuo en CH<sub>3</sub>CN y se filtró el precipitado, proporcionando 1,85 g (70%) de producto intermedio (20).

b) Preparación de producto intermedio (21)



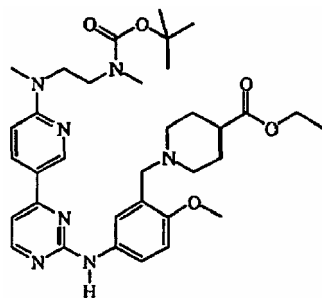
10 Se agitó una mezcla de producto intermedio (20) (0,0047 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (0,0060 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción otra hora a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa de NH<sub>4</sub>OH y entonces se lavó la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O. Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 2,5 g (100%) de producto intermedio (21).

c) Preparación de producto intermedio (22)



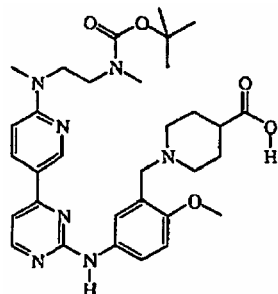
20 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,017 mol) a una mezcla de producto intermedio (21) (0,0045 mol) y DIPEA (7,2 ml) en CH<sub>3</sub>CN (200 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió otra vez DIPEA (8 ml). Se usó la mezcla de reacción como producto intermedio (22) en la siguiente etapa de reacción.

25 d) Preparación de producto intermedio (23)



5 Se agitó el producto intermedio (22) (0,001 mol) y piperidina-4-carboxilato de etilo (0,0012 mol) a 60°C durante 20 horas. Se añadió MP-NCO (0,500 g) y se agitó la mezcla de reacción otras 20 horas a 60°C. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente del filtrado, proporcionando (100%) producto intermedio (23).

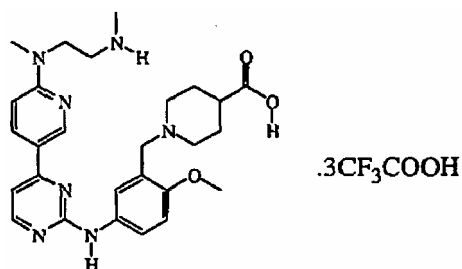
e) Preparación de producto intermedio (24)



10 Se agitó una mezcla de producto intermedio (23) (0,001 mol) en una disolución acuosa de NaOH 1 N (15 ml), THF (p.a.) (20 ml) y CH<sub>3</sub>OH (p.a.) (5 ml) durante 20 horas a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción a pH=7 con una disolución acuosa de HCl 1 N. Se extrajo esta mezcla 3 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando (100%) producto intermedio (24), usado como tal en la siguiente etapa.

15

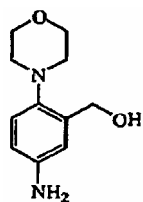
f) Preparación de producto intermedio (25)



20 Se agitó el producto intermedio (24) (0,001 mol) en CF<sub>3</sub>COOH (20 ml; p.a.) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml; p.a.) durante 20 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, proporcionando (100%) producto intermedio (25) (.3CF<sub>3</sub>COOH) usado como tal en la siguiente etapa.

25 Ejemplo A6

a) Preparación de producto intermedio (26)

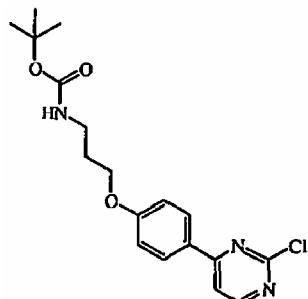


30 Se hidrogenó el producto intermedio (2) (0,1800 mol) en CH<sub>3</sub>OH (500 ml) y una disolución de tiofeno al 4% en DIPE (2 ml) con Pt/C al 5% y H<sub>2</sub>. Tras 16 horas se filtró la mezcla de reacción sobre un pequeño lecho de Dicalite y se

concentró para dar un sólido de color gris, proporcionando 37 g (98,7%) de producto intermedio (26).

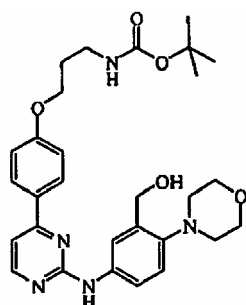
#### Ejemplo A7

##### 5 a) Preparación de producto intermedio (27)



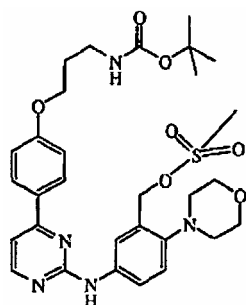
10 Se añadieron (4-etenilfenil)difenil-fosfina, polímero con dietenilbenceno y etenilbenceno (0,0675 mol) (número de registro CA: [39319-11-4]) y luego (3-hidroxipropil)carbamato de terc-butilo (0,0495 mol) a una mezcla de 4-(2-cloropirimidin-4-il)fenol (0,045 mol) en THF (220 ml). Se añadió DEAD (0,0675 mol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción sobre Dicalite y se evaporó hasta que estuvo casi seca. Se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al concentrado y se lavó esta mezcla con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se secó la fase orgánica separada ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en DIPE, se separó el precipitado por filtración y se secó (a vacío,  $60^\circ\text{C}$ ), proporcionando 9,1 g (56%) de producto intermedio (27).

##### 20 b) Preparación de producto intermedio (28)



25 Se disolvió el producto intermedio (27) (0,0253 mol) en terc-BuOH (300 ml), se purgó la mezcla de reacción con  $\text{N}_2$  durante 15 minutos, se añadió producto intermedio (0,0278 mol), se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,0506 mol), se añadió X-Phos (0,0028 mol), se añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,0003 mol), se agitó la mezcla de reacción y se purgó con  $\text{N}_2$  durante 5 minutos. Se calentó la mezcla de reacción a  $80^\circ\text{C}$  durante 18 horas bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en  $\text{H}_2\text{O}$  (300 ml) y se extrajo el producto con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo con cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , sistema de purificación ultrarrápida Biotage; el gradiente va desde el 100% de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hasta el 5% de  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el producto en  $\text{CH}_3\text{CN}$ , se separó el precipitado por filtración y se secó a vacío a  $60^\circ\text{C}$ , proporcionando 4,7 g (35%) de producto intermedio (28) (p.f.:  $164,6^\circ\text{C}$  (DSC)).

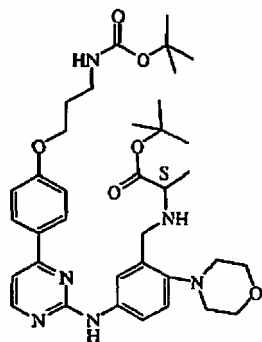
##### 35 c) Preparación de producto intermedio (29)



Se añadió DIPEA (0,0107 mol) a una disolución con agitación de producto intermedio (28) (0,0018 mol) en DMF (c.s.). Posteriormente se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,00304 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se usó la disolución como producto intermedio (29) en la siguiente etapa de reacción.

5

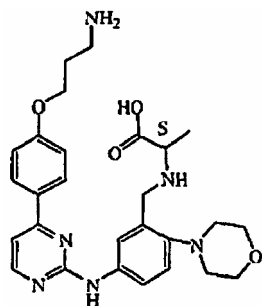
d) Preparación de producto intermedio (30)



10 Se añadió L-alaninato de terc-butilo (0,0025 mol) a una mezcla de producto intermedio (29) (0,0005 mol) y DIPEA en DMF (5 ml). Se calentó la mezcla durante la noche a 70°C y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se realizó la eliminación añadiendo 3 equivalentes de MP-CHO (2 g). Tras agitar durante la noche, se separó la resina por filtración y se lavó con CH<sub>3</sub>OH y una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (10:1). Se evaporó el disolvente y se usó el producto en bruto resultante como producto intermedio (30) (enantiómero S) en la siguiente etapa de reacción.

15

e) Preparación de producto intermedio (31)

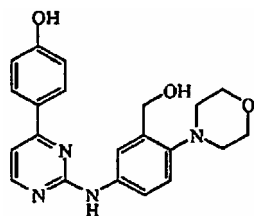


20 Se añadió TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TIS (49/49/2; 5 ml) al producto intermedio en bruto (30) (0,0005 mol) y se agitó la mezcla durante 6 horas a temperatura ambiente. Entonces se evaporó el disolvente y se usó el compuesto en bruto como producto intermedio (31) (enantiómero S) en la siguiente etapa de reacción.

#### Ejemplo A8

25

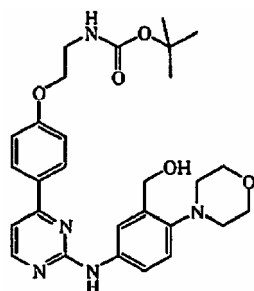
a) Preparación de producto intermedio (32)



30 Se calentó una mezcla de 4-(2-cloropirimidin-4-il)fenol (0,041 mol), X-Phos (0,0037 mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,082 mol) y terc-BuOH (200 ml) hasta 80°C mientras se purgaba con N<sub>2</sub> durante 15 minutos. Entonces se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,0006 mol) y posteriormente se añadió gota a gota una suspensión de 5-amino-2-(4-morfolinil)-bencenometanol (0,049 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,082 mol) en terc-BuOH. Se calentó la mezcla durante 15 horas a 80°C y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con H<sub>2</sub>O. Se secó el producto (a vacío, temperatura ambiente), proporcionando 14,2 g de (91%; sólido de color marrón) de producto intermedio (32).

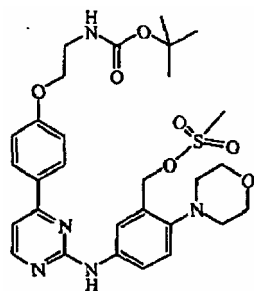
35

b) Preparación de producto intermedio (33)



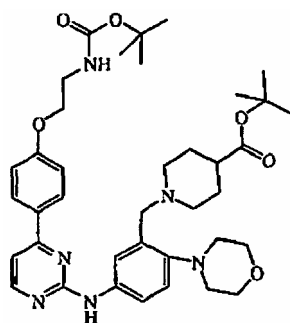
5 Se añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,055 mol) (a temperatura ambiente) a una disolución de producto intermedio (32) (0,0184 mol) en DMF (60 ml). Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y entonces se añadió (2-bromoetil)carbamato de terc-butilo (0,028 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 horas a temperatura ambiente. Se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) y se lavó la mezcla con salmuera (3x20 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: hexano/EtOAc desde 2/1 hasta 1/1 hasta 1/2 hasta 0/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se secó el producto (a vacío, temperatura ambiente), proporcionando 5,27 g (55%; sólido de color amarillo pálido) de producto intermedio (33).

c) Preparación de producto intermedio (34)



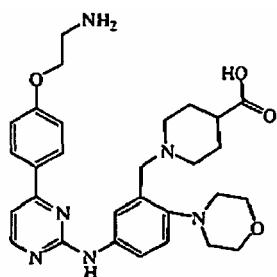
15 Se añadió DIPEA (0,025 mol) a una disolución con agitación de producto intermedio (33) (0,0041 mol) en DMF (80 ml). Entonces se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,007 mol) y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se usó la mezcla como producto intermedio (34) en la siguiente etapa de reacción.

20 d) Preparación de producto intermedio (35)



25 Se añadió piperidina-4-carboxilato de terc-butilo (0,0005 mol) a una mezcla de producto intermedio (34) (0,00025 mol) y DIPEA (c.s.) en DMF (5 ml). Se calentó la mezcla de reacción durante la noche a  $70^\circ\text{C}$  y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se realizó la eliminación durante la noche, mientras se agitaba la mezcla, añadiendo 3 equivalentes MP-NCO (resina de isocianato de bencilo, 0,750 g). Se separó la resina por filtración y se lavó con  $\text{CH}_3\text{OH}$  y una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  (10:1). Entonces se evaporó el disolvente del filtrado y se usó el producto en bruto resultante como producto intermedio (35) en la siguiente etapa de reacción.

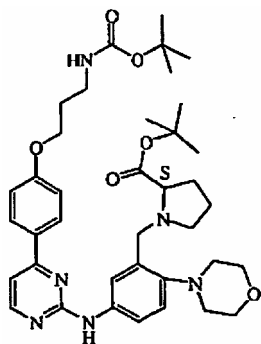
30 e) Preparación de producto intermedio (36)



5 Se añadió TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TIS (5 ml) al producto intermedio (35) (0,0003 mol). Se agitó la mezcla durante 6 horas a temperatura ambiente. Entonces se evaporó el disolvente y se usó el compuesto en bruto como producto intermedio (36) en la siguiente etapa de reacción.

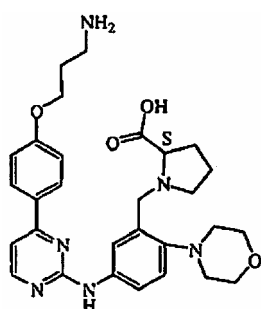
#### Ejemplo A9

10 a) Preparación de producto intermedio (37)



15 Se añadió L-prolinato de terc-butilo (0,0006 mol) a una mezcla de producto intermedio (29) (0,0003 mol) y DIPEA (c.s.) en DMF (5 ml). Se calentó la mezcla durante la noche hasta 70°C. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente se añadieron y 3 equivalentes de MP-NCO (0,75 g). Se agitó la mezcla durante la noche. Se separaron las resinas por filtración y se lavaron con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH. Se evaporaron los disolventes y se usó el producto en bruto como producto intermedio (37) (enantiómero S) en la siguiente etapa de reacción.

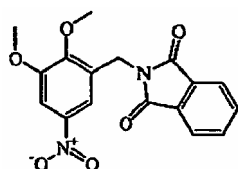
20 b) Preparación de producto intermedio (38)



25 Se añadió TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TIS (49/49/2; 5 ml) al producto intermedio en bruto (37) (0,0003 mol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se evaporó el disolvente y se usó el compuesto en bruto como producto intermedio (38) (enantiómero S) para la siguiente etapa de reacción.

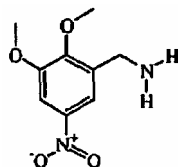
#### Ejemplo A10

30 a) Preparación de producto intermedio (39)



Se agitaron (2,3-dimetoxi-5-nitrofenil)metanol (0,0770 mol), THF (500 ml), 1H-isoindol-1,3(2H)-diona (0,0850 mol) y trifenil-fosfina (0,0850 mol) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota DIAD (0,0850 mol) a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo (reacción exotérmica). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 30 minutos. Se recogió el precipitado en un filtro, se lavó con THF y se secó a vacío, proporcionando 24,5 g (92,1%) de producto intermedio (39).

b) Preparación de producto intermedio (40)

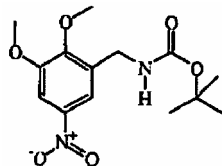


10

Se agitaron el producto intermedio (39) (0,0029 mol), monohidrato de hidrazina (0,0146 mol) y EtOH (40 ml) a 50°C durante 1 hora. Se recogió el precipitado en un filtro y se evaporó el filtrado. Se disolvió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con H<sub>2</sub>O. Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,45 g (73,8%) de producto intermedio (40) (p.f.: 88°C).

15

c) Preparación de producto intermedio (41)

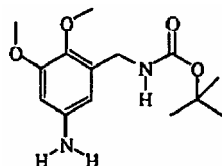


20

Se agitaron el producto intermedio (40) (0,0029 mol), dioxano (30 ml) y Et<sub>3</sub>N a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (0,0030 mol) disuelto en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,6 g (66,6%) de producto intermedio (41).

25

d) Preparación de producto intermedio (42)

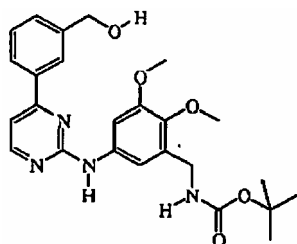


30

Se agitaron el producto intermedio (41) (0,0570 mol), H<sub>2</sub> (3 equivalentes), disolución de tiofeno (1 ml; al 4% en DIPE), THF (p.a.; 250 ml) y Pd/C a temperatura ambiente durante 20 horas. Se eliminó el catalizador por filtración sobre Dicalite. Se evaporó el filtrado. Se disolvió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó, proporcionando 16 g (100%) de producto intermedio (42).

35

e) Preparación de producto intermedio (43)



Se agitaron [3-(2-cloropirimidin-4-il)fenil]metanol (0,0180 mol), producto intermedio (42) (0,0180 mol), 1,4-dioxano (200 ml) y ácido 4-metil-bencenosulfónico, hidrato (1:1) (0,0010 mol) a 100°C durante 20 horas. Se enfrió la mezcla de reacción. Se recogió el precipitado en un filtro y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se evaporó el filtrado. Se diluyó el residuo con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrajo el producto con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, entonces se

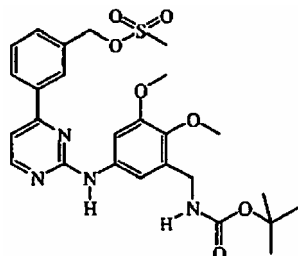
40



lavaron con H<sub>2</sub>O, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 97/3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. Se cristalizó el residuo en CH<sub>3</sub>CN/DIPEA (4/1; 50 ml); con unas pocas gotas de H<sub>2</sub>O. Se recogió el precipitado en un filtro y se secó a vacío, proporcionando 3,84 g (45,7%) de producto intermedio (43).

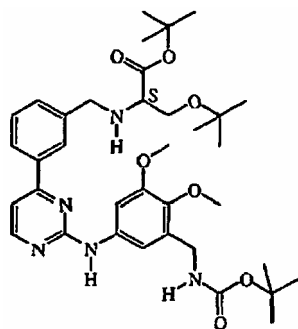
5

f) Preparación de producto intermedio (44)



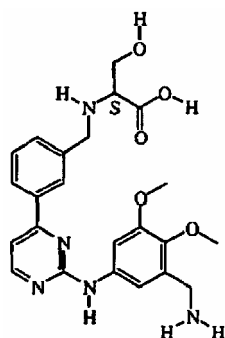
10 Se agitaron el producto intermedio (43) (0,0640 mol), CH<sub>3</sub>CN (250 ml) y DIPEA (0,0500 mol) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,0320 mol) a temperatura ambiental (ligeramente exoterma). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se usó como producto intermedio (44) en la siguiente etapa de reacción.

15 g) Preparación de producto intermedio (45)



20 Se agitaron el producto intermedio (44) (0,0011 mol), L-serinato de terc-butilo y O-terc-butilo, clorhidrato (1:1) (0,0040 mol), DIPEA (2 ml) y CH<sub>3</sub>CN (50 ml) a 70°C durante 3 días. Se añadió MP-NCO (1 g) y se agitó la mezcla de reacción durante otras 20 horas a 70°C. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado. Se usó el residuo como producto intermedio (45) (enantiómero S) en la siguiente etapa de reacción.

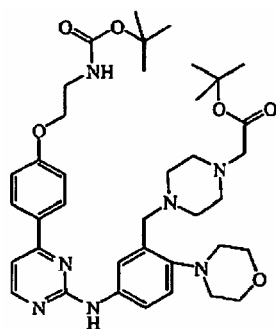
25 h) Preparación de producto intermedio (46).



30 Se agitaron el producto intermedio (45) (0,0011 mol), CF<sub>3</sub>COOH (25 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se evaporó la mezcla de reacción. Se lavó el residuo con DIPEA. Se separó la fase de DIPEA, proporcionando 1,1 g (100%) de producto intermedio (46) (enantiómero S).

#### Ejemplo A11

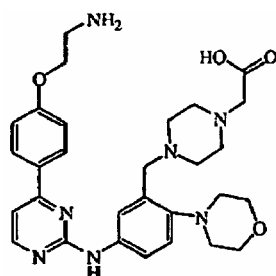
35 a) Preparación de producto intermedio (47)



Se realizó la reacción de manera análoga al ejemplo A8 d), usando producto intermedio (34) preparado tal como se describió en el ejemplo A8 c) y piperazin-1-ilacetato de terc-butilo, proporcionando el producto intermedio (47).

5

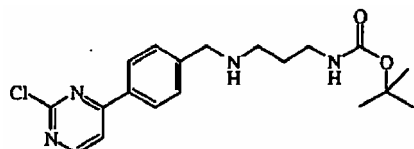
b) Preparación de producto intermedio (48)



10 Se realizó la reacción de manera análoga al ejemplo A8 e), usando producto intermedio (47) preparado tal como se describió en el ejemplo A11 a), proporcionando el producto intermedio (48).

#### Ejemplo A12

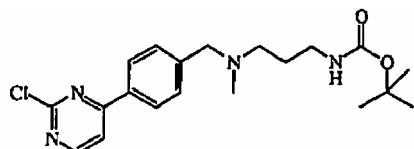
15 a) Preparación de producto intermedio (49)



20 Se disolvieron 4-(2-cloropirimidin-4-il)benzaldehído (0,018 mol), (3-aminopropil)carbamato de terc-butilo (0,027 mol) y HOAc (0,018 mol) en DCE (90 ml). Se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,027 mol) a la disolución y se agitó la mezcla de reacción durante 5 horas a temperatura ambiente. Entonces se extinguió la mezcla con NaOH (1 M) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa una vez más con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporó el disolvente, proporcionando el producto intermedio (49) usado como tal en la siguiente etapa de reacción.

25

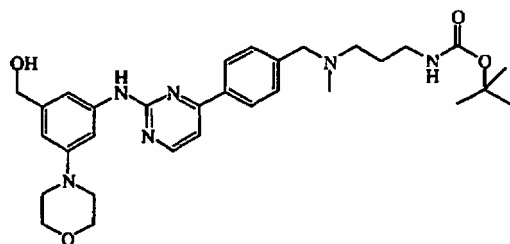
b) Preparación de producto intermedio (50)



30 Se disolvió el producto intermedio (49) (0,018 mol) en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (100 ml) y se añadió formaldehído (0,036 mol). Entonces se añadió  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (0,0135 mol) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió más  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (0,0135 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante otras 4 horas. Se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 ml) y se lavó la mezcla con NaOH (100 ml; 1 M). Se lavó la fase acuosa una vez más con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc 1/2). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando 4,53 g (65%) de producto intermedio (50).

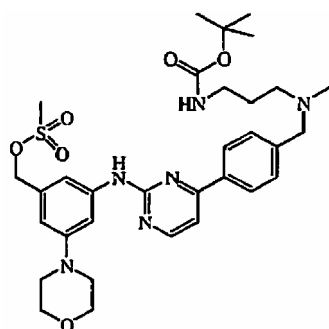
35

## c) Preparación de producto intermedio (51)



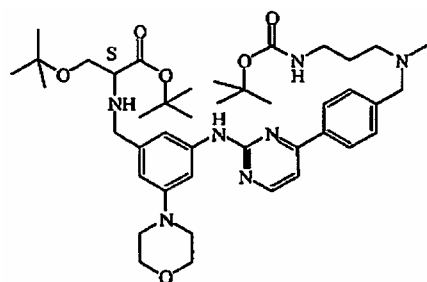
- 5 Se agitó una mezcla de producto intermedio (50) (0,00763 mol), (3-amino-5-morfolin-4-ilfenil)metanol (0,00916 mol) y ácido 4-metil-bencenosulfónico, hidrato (1:1) (0,00763 mol) en 1,4-dioxano/2-propanol (4/1; 35 ml) y se sometió a reflujo a 80°C durante 5 días. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se añadieron Et<sub>3</sub>N (2,0 equiv.) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,7 equivalentes) y se hizo reaccionar la mezcla durante 6 horas. Entonces se extrajo la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaOH (1 M). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa otra vez con
- 10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 20/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando 3,20 g (74%) de producto intermedio (51).

## 15 d) Preparación de producto intermedio (52)



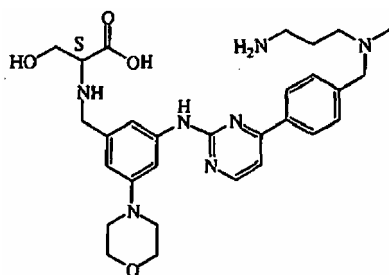
- 20 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,00675 mol) a una mezcla de producto intermedio (51) (0,0045 mol) y DIPEA (0,027 mol) en CH<sub>3</sub>CN (90 ml) y entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se usó el producto en bruto como producto intermedio (52) en la siguiente etapa de reacción.

## e) Preparación de producto intermedio (53)



- 25 Se pesó el amino éster L-serinato de terc-butilo y O-terc-butilo, clorhidrato (1:1) (0,0015 mol; sal de HCl) en un tubo de reacción. Se añadió una disolución (10 ml) de producto intermedio (52) (0,0005 mol), DIPEA y CH<sub>3</sub>CN y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Entonces se calentó la mezcla durante la noche a 70°C. Se realizó la eliminación durante la noche con resina de aldehído de Wang (c.s.). Se separó la resina por filtración y se lavó con CH<sub>3</sub>OH y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (4: 1). Se evaporó el disolvente del filtrado. Se llevó el residuo a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 ml). Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se eliminó el disolvente, proporcionando el producto intermedio (53) (enantiómero S) usado como tal en la siguiente etapa de reacción.
- 30

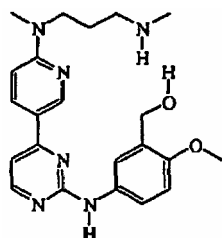
## 35 f) Preparación de producto intermedio (54)



Se agitó una mezcla del producto intermedio (53) (0,0005 mol) y TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TIS (49/49/2; 10 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla hasta sequedad, proporcionando el producto intermedio (54) (enantiómero S) usado como tal en la siguiente etapa de reacción.

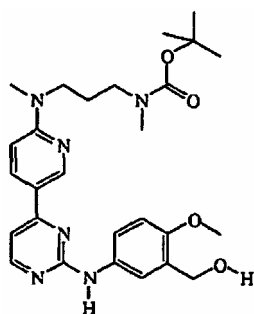
#### Ejemplo A13

a) Preparación de producto intermedio (55)



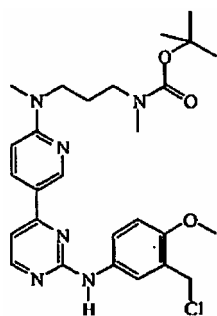
Se agitó una mezcla de producto intermedio (7) (0,0064 mol) en N,N'-dimetil-1,3-propanodiamina (60 ml) durante 3 horas a 150°C. Se evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo con agua, entonces se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavó la fase orgánica separada con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en CH<sub>3</sub>CN. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Se recrystalizó esta fracción en 2-propanol. Se separó el precipitado por filtración y se secó (a vacío), proporcionando 0,053 g de producto intermedio (55).

b) Preparación de producto intermedio (56)



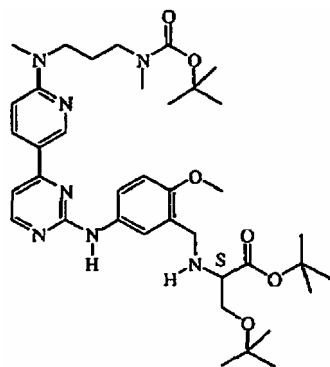
Se agitó una mezcla de producto intermedio (55) (0,0046 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (0,0060 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O, se diluyó con NaOH. Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 2,33 g (100%) de producto intermedio (56).

c) Preparación de producto intermedio (57)



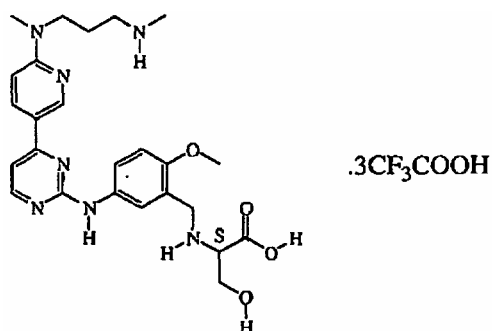
5 Se agitó una mezcla de producto intermedio (56) (0,0047 mol), cloruro de metanosulfonilo (0,020 mol) y DIPEA (8 ml) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (200 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió otra vez DIPEA (8 ml), proporcionando el producto intermedio (57).

d) Preparación de producto intermedio (58)



10 Se agitó una mezcla de L-serinato de terc-butilo y O-terc-butilo, clorhidrato (1:1) (0,0047 mol) en producto intermedio (57) (0,001 mol) durante 20 horas a  $60^\circ\text{C}$ . Se evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se extrajo esta mezcla 2 veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se combinaron las 2 fases orgánicas separadas, se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  y entonces se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,5 g (71%) de producto intermedio (58) (enantiómero S).

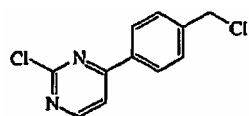
e) Preparación de producto intermedio (59)



20 Se agitó el producto intermedio (58) (0,0007 mol) en  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (20 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (p.a.; 20 ml) durante 20 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, proporcionando 0,8 g de producto intermedio (59) (enantiómero S; .3 $\text{CF}_3\text{COOH}$ ).

#### 25 Ejemplo A14

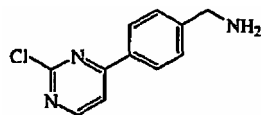
a) Preparación de producto intermedio (60)



30

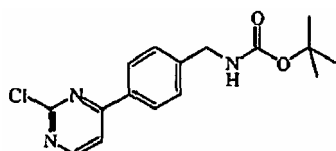
Se agitó vigorosamente una disolución de [4-(2-cloropirimidin-4-il)fenil]metanol (0,032 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (65 ml) durante 10 minutos a  $0^\circ\text{C}$ . Entonces se añadió cloruro de tionilo (0,065 mol) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se secó el residuo a vacío (bomba de aceite), proporcionando el producto intermedio (60) usado como tal en la siguiente etapa de reacción.

b) Preparación de producto intermedio (61)



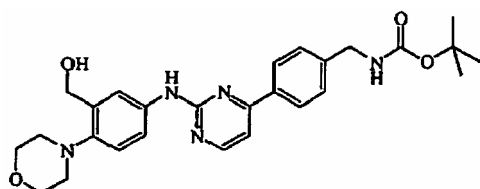
Se disolvió el producto intermedio (60) (0,032 mol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100 ml). Se añadió gota a gota esta disolución a una mezcla de disolución acuosa de  $\text{NH}_3$  al 25% (640 ml) y  $\text{CH}_3\text{CN}$  (860 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se evaporó la mitad del  $\text{CH}_3\text{CN}$  y se añadieron  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  al concentrado. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa una vez más con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se secó el residuo a vacío (bomba de aceite), proporcionando el producto intermedio (61) usado como tal en la siguiente etapa de reacción.

c) Preparación de producto intermedio (62)



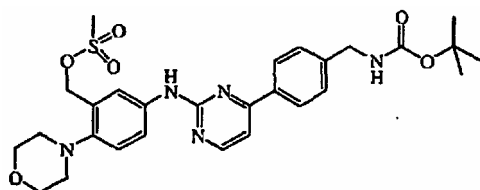
Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,0384 mol) a una disolución de producto intermedio (61) (0,032 mol; en bruto) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (130 ml). Se agitó vigorosamente la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: hexano/EtOAc 3/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando 7,96 g (77,86%) de producto intermedio (62).

d) Preparación de producto intermedio (63)



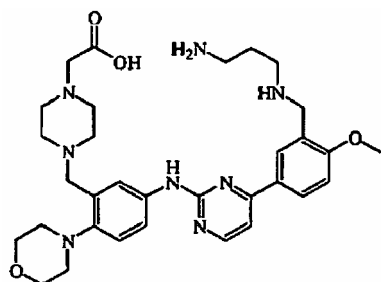
Se agitó vigorosamente una disolución de producto intermedio (62) (0,00927 mol), (5-amino-2-morfolin-4-ilfenil)metanol (0,0139 mol) y ácido 4-metil-bencenosulfónico, hidrato (1:1) (0,00463 mol) en 1,4-dioxano/2-propanol (4/1; 40 ml) durante la noche a temperatura de reflujo ( $80^\circ\text{C}$ ). Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadieron  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,29 ml). Posteriormente se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,5 g). Se tapó el matraz y se burbujeó y se agitó durante la noche. Se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 M) y se extrajo la mezcla dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  40/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando 3,44 g (75,6%) de producto intermedio (63).

e) Preparación de producto intermedio (64)



Se suspendieron el producto intermedio (63) (0,00540 mol) y DIPEA (0,032 mol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (120 ml) y se enfrió la suspensión a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,0081 mol) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió



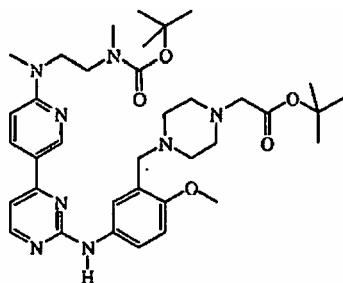


Se realizó la reacción de manera análoga al ejemplo A4 g), usando producto intermedio (67) preparado tal como se describió en el ejemplo A15 a), proporcionando el producto intermedio (68).

5

#### Ejemplo A16

a) Preparación de producto intermedio (69)

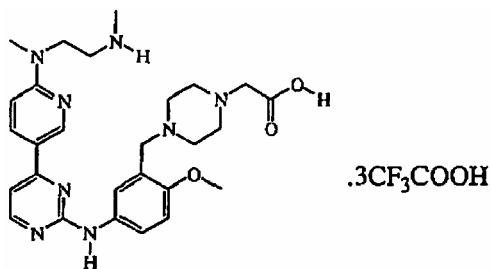


10

Se agitaron el producto intermedio (22) (0,001 mol) y piperazin-1-ilacetato de terc-butilo, diclorhidrato (0,0012 mol) a 60°C durante 20 horas. Se añadió gota a gota MP-NCO (0,500 g) y se agitó la mezcla de reacción otras 20 horas a 60°C. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente del filtrado, proporcionando el producto intermedio (69).

15

b) Preparación de producto intermedio (70)

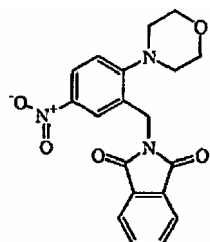


20

Se agitó el producto intermedio (69) (0,001 mol) en  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (p.a.; 20 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) durante 20 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, proporcionando (100%) producto intermedio (70) ( $\cdot 3\text{CF}_3\text{COOH}$ ) usado en las siguientes etapas de reacción sin purificación adicional.

#### Ejemplo A17

a) Preparación de producto intermedio (71)



30

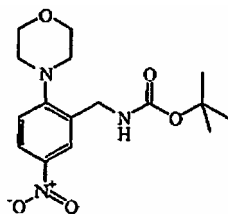
Se añadió cloruro de tionilo (0,011 mol) a una disolución de producto intermedio (2) (0,00839 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (24 ml).



Se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se concentró el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se añadieron DMF (24 ml), DIPEA (0,012 mol) y 1H-isoindol-1,3(2H)-diona, sal de potasio (1:1) (0,012 mol) a la mezcla. Se agitó la mezcla durante la noche a  $50^\circ\text{C}$ . Entonces se sometió la mezcla a tratamiento final con agua/hielo. Se separó el producto por filtración, se lavó y se secó con éter, proporcionando 3,31 g de producto intermedio (71).

5

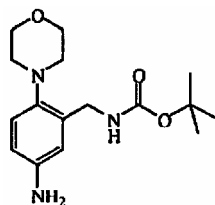
b) Preparación de producto intermedio (72)



10 Se añadió hidrazina. $\text{H}_2\text{O}$  (0,063 mol) a una disolución de producto intermedio (71) (0,00901 mol) en EtOH (27 ml). Se dejó agitar la mezcla de reacción a  $50^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Se añadió NaOH y se extrajo el producto 2 veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporó el disolvente. Entonces se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se llevó el matraz a un baño de hielo y se añadió BOC (c.s.), proporcionando 1,4 g de producto intermedio (72).

15

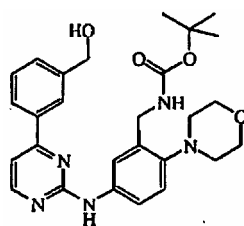
c) Preparación de producto intermedio (73)



20 Se añadieron una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,027 mol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (40 ml) y Fe (0,027 mol) a una disolución de producto intermedio (72) (0,00545 mol) en tolueno (20 ml). Se dejó agitar la mezcla de reacción a  $100^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Entonces se eliminó el Fe por filtración sobre Celite. Se separó el tolueno y se lavó la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporó el disolvente, proporcionando 1,4 g de producto intermedio (73).

25

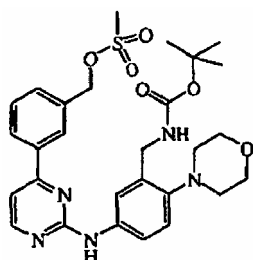
d) Preparación de producto intermedio (74)



30 Se añadieron el producto intermedio (73) (0,00468 mol) y 2-propanol (4 ml) a una disolución de 3-(2-cloro-4-pirimidinil)-bencenometanol (0,00390 mol) en dioxano (16 ml). 15 minutos después de esto, se añadió ácido 4-metil-bencenosulfónico, hidrato (1:1) (0,00409 mol). Se dejó agitar la mezcla de reacción a  $80^\circ\text{C}$  durante 4 horas. Entonces se añadieron  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,2 equiv.) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,1 equiv.). Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo el producto 3 veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: hexano/EtOAc). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando 1,48 g de producto intermedio (74).

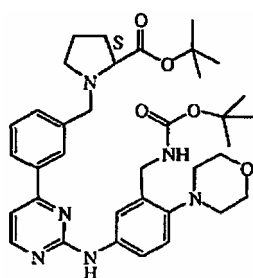
35

e) Preparación de producto intermedio (75)



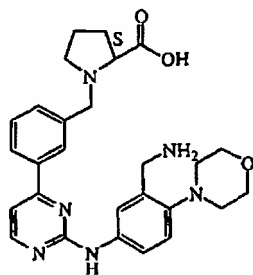
5 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,00481 mol) a una disolución de producto intermedio (74) (0,003 mol) y DIPEA (0,018 mol) en CH<sub>3</sub>CN (48 ml) a 0-5°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Se usó el material en bruto como producto intermedio (75) en la siguiente etapa de reacción.

f) Preparación de producto intermedio (76)



10 Se añadió el amino éster L-prolinato de terc-butilo (0,000851 mol) a una mezcla de producto intermedio (75) (0,000501 mol) y DIPEA (0,003 mol) en CH<sub>3</sub>CN (8 ml). Se calentó la mezcla de reacción durante la noche a 50°C y entonces otras 5 horas a 70°C. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se usó el residuo como producto intermedio (76) (enantiómero S) en la siguiente etapa de reacción.

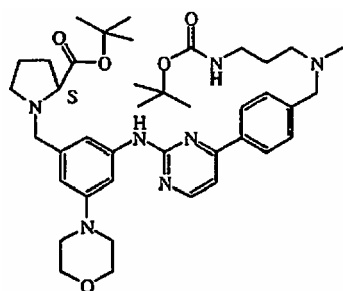
g) Preparación de producto intermedio (77)



20 Se agitó una mezcla del producto intermedio (76) (0,000501 mol) y TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TIS (6 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporaron el disolvente y THF a vacío y se usó el producto en bruto como producto intermedio (77) (enantiómero S) en la siguiente etapa de reacción.

## 25 Ejemplo A18

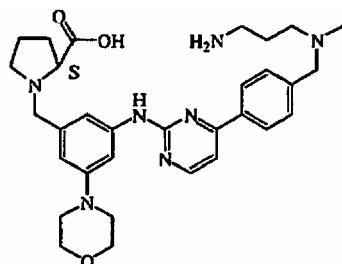
a) Preparación de producto intermedio (78)



30

Se pesó el amino éster L-prolinato de terc-butilo, clorhidrato (1:1) (0,001 mol; sal de HCl) en un tubo de reacción. Se añadió una disolución (10 ml) de producto intermedio (52) (0,0005 mol), DIPEA y CH<sub>3</sub>CN y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Entonces se calentó la mezcla durante la noche a 70°C. Se realizó la eliminación durante la noche con isocianato de bencilo, ScavengePore®. Se separó la resina por filtración y se lavó con CH<sub>3</sub>OH y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (4/1). Se evaporó el filtrado. Se llevó el residuo a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 ml). Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se eliminó el disolvente, proporcionando el producto intermedio (78) (enantiómero S) usado como tal en la siguiente etapa de reacción.

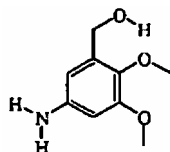
b) Preparación de producto intermedio (79)



Se agitó una mezcla del producto intermedio (78) (0,0005 mol) y TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TIS (49/49/2; 10 ml, disolución madre) durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla hasta sequedad, proporcionando el producto intermedio (79) (enantiómero S) usado como tal en la siguiente etapa de reacción.

#### Ejemplo A19

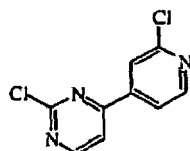
a) Preparación de producto intermedio (80)



Se hidrogenó una mezcla de 2,3-dimetoxi-5-nitro-bencenometanol (0,0375 mol) en CH<sub>3</sub>OH (150 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas con Pt/C al 5% (2 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (1 ml; al 4% en DIPE). Tras la captación de H<sub>2</sub> (3 equiv.), se eliminó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. Se suspendió el residuo en DIPE. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con DIPE y se secó (a vacío), proporcionando 5,5 g (80%) de producto intermedio (80).

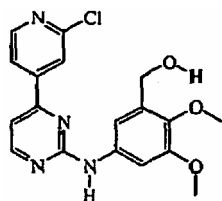
#### Ejemplo A20

a) Preparación de producto intermedio (81)



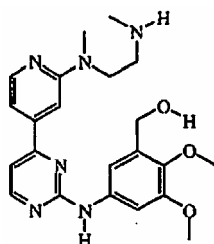
Se añadió gota a gota butil-litio (2,5 M) (0,0100 mol) a -70°C/-60°C a una mezcla de 2-cloro-4-yodo-piridina (0,0100 mol) en THF (35 ml) y entonces se agitó durante 15 minutos a -70°C/-60°C. Se añadió rápidamente 2-cloro-pirimidina (0,0100 mol) en THF (15 ml) a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura por debajo de -60°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos y entonces se extinguió con Et<sub>2</sub>O/THF (1 ml/3 ml). Se añadió 4,5-dicloro-3,6-dioxo-1,4-ciclohexadieno-1,2-dicarbonitrilo (0,0100 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos. Entonces se añadieron NaOH (30 ml, 1 M) y Et<sub>2</sub>O (100 ml) y se agitó durante la noche. Se añadió H<sub>2</sub>O (50 ml) a la mezcla. Se separó la fase orgánica. Se volvió a extraer la fase acuosa 2 veces con Et<sub>2</sub>O. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente del filtrado. Se recristalizó el residuo con hexano y se separó el precipitado por filtración, proporcionando 0,85 g (38,6%) de producto intermedio (81).

b) Preparación de producto intermedio (82)



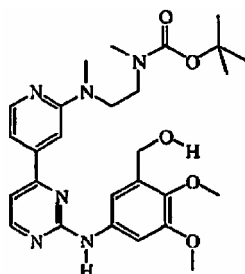
- 5 Se agitó una mezcla de producto intermedio (81) (0,02 mol), producto intermedio (80) (0,02 mol), ácido p-toluenosulfónico (250 ml) y 1,4-dioxano (0,675 g; p.a.) durante 20 horas a 100°C. Entonces se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se recogió el precipitado en un filtro, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó (a vacío), proporcionando 4,4 g (59,4%) de producto intermedio (82).

c) Preparación de producto intermedio (83)



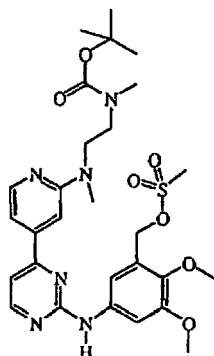
- 10 Se agitó una mezcla de producto intermedio (82) (0,006 mol) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (100 ml) a temperatura de reflujo durante 20 horas. Entonces se evaporó el disolvente y se diluyó el residuo con H<sub>2</sub>O (50 ml). Se extrajo el producto con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H<sub>2</sub>O, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente, proporcionando 2,3 g (90%) de producto intermedio (83).
- 15

d) Preparación de producto intermedio (84)



- 20 Se agitó una mezcla de producto intermedio (83) (0,005 mol), 1,4-dioxano (90 ml) y Et<sub>3</sub>N (0,012 mol) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (0,006 mol) en 1,4-dioxano (10 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces se evaporó. Se diluyó el residuo con H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo (2,8 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 95/5). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando 2 g (76,3%) de producto intermedio (84).
- 25

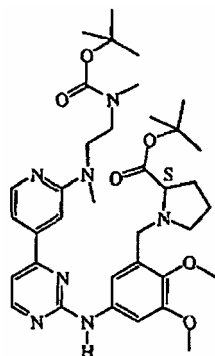
e) Preparación de producto intermedio (85)



30

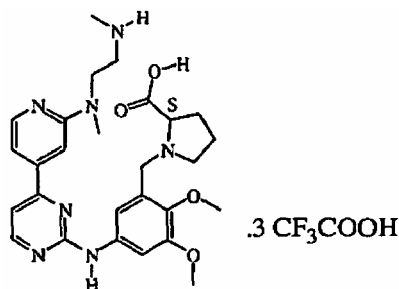
- Se agitó una mezcla de producto intermedio (84) (0,0036 mol), CH<sub>3</sub>CN (190 ml, p.a.) y DIPEA (0,036 mol) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,12 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente y se usó esta mezcla como producto intermedio (85) en la siguiente etapa de reacción.

f) Preparación de producto intermedio (86)



- Se agitó una mezcla de producto intermedio (85) (0,0010 mol), L-prolinato de terc-butilo (0,0012 mol) y DIPEA (1 ml) durante 20 horas a 70°C. Entonces se añadió MP-NCO (0,5 g) y se agitó la mezcla de reacción durante otras 7 horas. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado, proporcionando el producto intermedio (86) (enantiómero S).

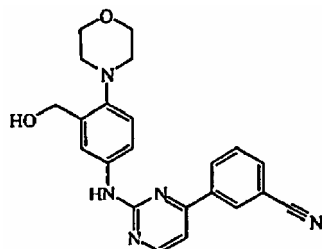
g) Preparación de producto intermedio (87)



- Se agitó una mezcla de producto intermedio (86) (0,001 mol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y CF<sub>3</sub>COOH (20 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Entonces se evaporó la mezcla. Se añadió tolueno y se evaporó otra vez, proporcionando 1,5 g (residuo en bruto) de producto intermedio (87) (enantiómero S; 3CF<sub>3</sub>COOH).

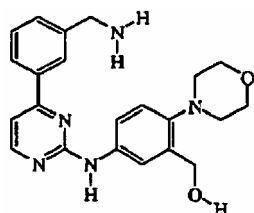
#### Ejemplo A21

a) Preparación de producto intermedio (88)



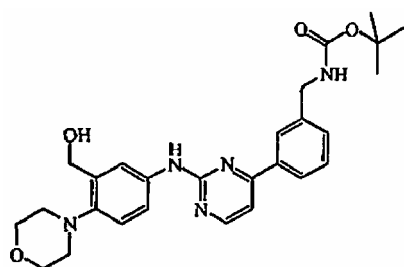
- Se agitaron el producto intermedio (1) (0,0450 mol), (5-amino-2-morfolin-4-ilfenil)metanol (0,0450 mol), 1,4-dioxano (500 ml) y ácido 4-metil-bencenosulfónico, hidrato (1:1) (0,0045 mol) a 100°C durante 20 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado. Se disolvió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) y se lavó con NaOH (0,1 N; 100 ml). Se lavó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo sobre columna (gel de sílice: eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 97/3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. Se cristalizó el residuo en CH<sub>3</sub>CN (30 ml). Se recogió el precipitado en un filtro y se secó a vacío, proporcionando 5,30 g (30,4%) de producto intermedio (88).

## b) Preparación de producto intermedio (89)



- 5 Se agitaron el producto intermedio (88) (0,0137 mol), níquel Raney (cant. cat.), H<sub>2</sub> (0,0274 mol) y NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (250 ml) a 14°C durante 20 horas. Se filtró la mezcla de reacción sobre Hyflo y se evaporó el filtrado. Se cristalizó el residuo en CH<sub>3</sub>CN (100 ml), se separó por filtración y se secó, proporcionando 4,25 g (79,3%) de producto intermedio (89).

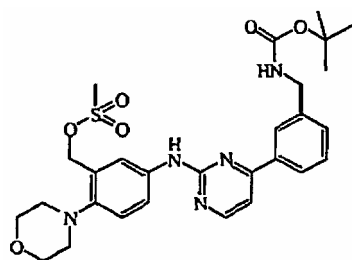
## 10 c) Preparación de producto intermedio (90)



- 15 Se agitaron el producto intermedio (89) (0,0108 mol), 1,4-dioxano (30 ml) y Et<sub>3</sub>N (0,0440 mol) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (0,0110 mol) disuelto en 1,4-dioxano (10 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo con H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con 100 ml H<sub>2</sub>O, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron, proporcionando: 5,3 g (100%) de producto intermedio (90).

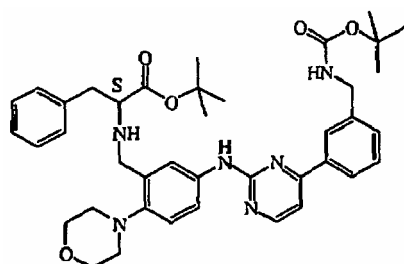
20

## d) Preparación de producto intermedio (91)



- 25 Se agitó el producto intermedio (90) (0,0040 mol), CH<sub>3</sub>CN (125 ml) y DIPEA (0,0400 mol) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo a temperatura ambiental (ligeramente exoterma). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se usó la mezcla de reacción como producto intermedio (91) en la siguiente etapa de reacción.

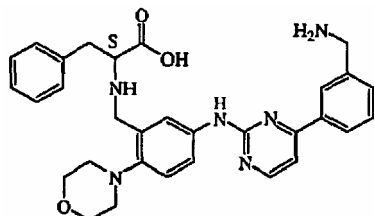
## 30 e) Preparación de producto intermedio (92)



Se pesó el amino éster L-fenilalaninato de terc-butilo, clorhidrato (1:1) (0,00129 mol; sal de HCl) en un tubo de

reacción. Se añadió una disolución (10 ml) de producto intermedio (91) (0,00043 mol) y DIPEA en CH<sub>3</sub>CN. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se calentó la mezcla durante la noche a 45°C. Se realizó la eliminación durante la noche con resina de aldehído de Wang (c.s.). Se separó la resina por filtración, se lavó con CH<sub>3</sub>OH y una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (4:1). Se eliminó el disolvente del filtrado. Entonces se llevó el residuo a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 ml). Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se usó el producto en bruto como producto intermedio (92) en la siguiente etapa de reacción.

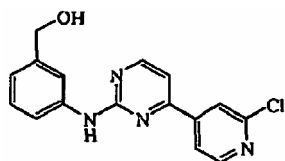
f) Preparación de producto intermedio (93)



Se agitó una mezcla de producto intermedio (92) (0,00043 mol) y TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TIS (49/49/2; 10 ml, disolución madre) durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se usó el producto en bruto como producto intermedio (93) (enantiómero S) en la siguiente etapa de reacción.

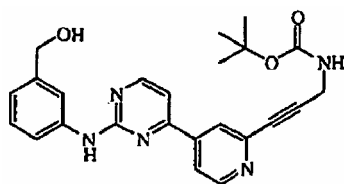
#### Ejemplo A22

a) Preparación de producto intermedio (94)



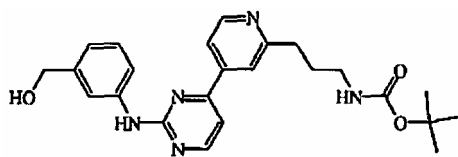
Se disolvieron 2-cloro-4-(2-cloropiridin-4-il)pirimidina (0,0055 mol), 3-amino-benzenometanol (0,008 mol) y ácido 4-metilbencenosulfónico, hidrato (1:1) (0,0008 mol) en 1,4-dioxano (40 ml) y se agitaron durante la noche a 100°C. Se decantó el sobrenadante y se descartó el residuo. Se evaporó el disolvente del sobrenadante. Se trituró el residuo en CH<sub>3</sub>CN. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con CH<sub>3</sub>CN y se secó (a vacío, 60°C), proporcionando 1,2788 g (100%) de producto intermedio (94) (p.f.: 130,6°C-132,3°C).

b) Preparación de producto intermedio (95)



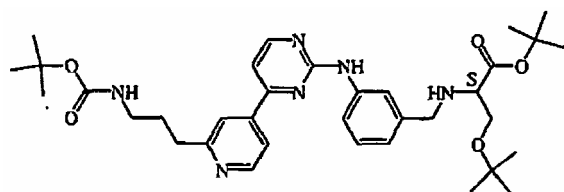
Se desgasificó una mezcla de producto intermedio (94) (0,00375 mol), prop-2-in-1-ilcarbamato de terc-butilo (0,005625 mol), Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (0,132 g), dietilamina (0,05625 mol), yoduro de cobre (0,036 g) y PPh<sub>3</sub> (0,197 g) en DMF (150 ml) con N<sub>2</sub> durante 5 minutos y entonces se agitó durante 16 horas a 60°C. Se añadió dietilamina (0,0505 mol) otra vez y se agitó durante 24 horas a 80°C. Se añadió H<sub>2</sub>O (20 ml) a la mezcla de reacción. Se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. Se lavó la fase orgánica separada con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/(NH<sub>3</sub> 7 N en CH<sub>3</sub>OH) desde 100/0/0 hasta 90/5/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo en CH<sub>3</sub>CN (50 ml) durante 48 horas. Se separó el precipitado por filtración dando como resultado el residuo del filtro. Se lavó este residuo con CH<sub>3</sub>CN y se secó (a vacío, 75°C), proporcionando 0,5759 g (36%) de producto intermedio (95) (p.f.: 154,6°C-155,2°C).

c) Preparación de producto intermedio (96)



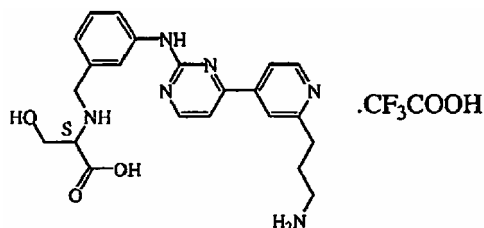
5 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (95) (0,0014 mol) en CH<sub>3</sub>OH (50 ml) con níquel Raney (cantidades catalíticas) como catalizador. Tras la captación de H<sub>2</sub> (2 equiv.), se eliminó el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente del filtrado. Se lavó el residuo 2 veces con hexano (100 ml) y se secó (a vacío). Se disolvió este residuo en CH<sub>3</sub>CN y se mantuvo durante la noche en el frigorífico. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con CH<sub>3</sub>CN y se secó (a vacío, 75°C), proporcionando 0,4469 g (73%; p.f.: 115,9°C-116,9°C) de producto intermedio (96).

10 d) Preparación de producto intermedio (97)



15 Se añadieron DIPEA (0,0018 mol) y entonces cloruro de metanosulfonilo (0,00045 mol) a una disolución de producto intermedio (96) (0,0003 mol) en DMF (5 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió L-serinato de terc-butilo y O-terc-butilo, clorhidrato (1:1) (0,0012 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 65°C. Se añadió PS-CHO (1,5 g) a la mezcla de reacción y se agitó a lo largo del fin de semana a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó el residuo del filtro con DMF y se evaporó el disolvente de filtrado combinado hasta sequedad, proporcionando el producto intermedio (97) (enantiómero S) usado como tal en la siguiente etapa de reacción.

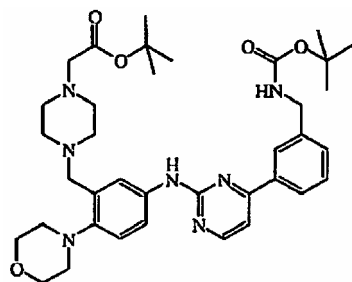
20 e) Preparación de producto intermedio (98)



25 Se disolvió el producto intermedio (97) (0,0003 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CF<sub>3</sub>COOH (10 ml; 1/1) y se agitó durante 1 hora a 40°C. Se evaporó el disolvente hasta sequedad, proporcionando el producto intermedio (98) (enantiómero S; CF<sub>3</sub>COOH) usado como tal en la siguiente etapa de reacción.

### 30 Ejemplo A23

a) Preparación de producto intermedio (99)

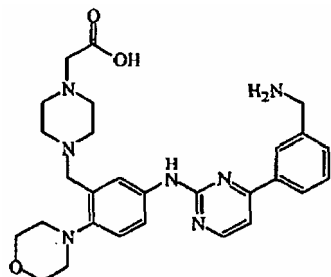


35 Se pesó el amino éster ácido 1-piperazinacético, diclorhidrato de piperazin-1-ilacetato de terc-butilo (0,000645 mol) en un tubo de reacción. Se añadió 10 ml de una disolución de producto intermedio (91) (0,00043 mol) y DIPEA en CH<sub>3</sub>CN. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se calentó la mezcla durante la noche a 45°C. Se realizó la eliminación durante la noche con isocianato de bencilo, ScavengePore® (c.s.). Se separó la resina por filtración, se lavó con CH<sub>3</sub>OH y una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (4:1). Se eliminó el disolvente del filtrado.



Entonces se llevó el residuo a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (5 ml). Se secó la fase orgánica separada ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Se usó el producto intermedio en bruto (99) como tal en la siguiente etapa de reacción.

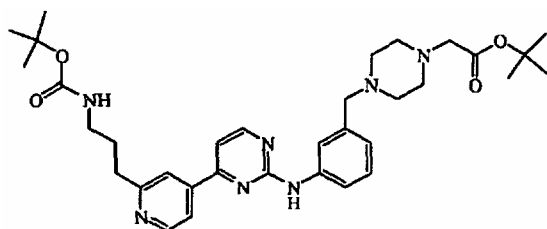
5 b) Preparación de producto intermedio (100)



10 Se agitó una mezcla del producto intermedio (99) (0,00043 mol) y TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /TIS (49/49/2; 10 ml, disolución madre) durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se usó el producto intermedio en bruto (100) como tal en la siguiente etapa de reacción.

Ejemplo A24

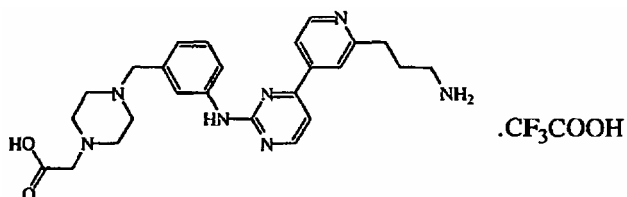
15 a) Preparación de producto intermedio (101)



20 Se añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,0018 mol) y luego DIPEA (0,00045 mol) a una disolución de producto intermedio (96) (0,0003 mol) en DMF (5 ml) y se agitaron durante 5 minutos. Se añadió piperazin-1-ilacetato de 1-terc-butilo, diclorhidrato (0,0006 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 65°C. Se añadió resina PS-NCO (0,900 g) a la mezcla de reacción y se agitó a lo largo del fin de semana a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó el residuo del filtro con DMF y se evaporó el disolvente de filtrado combinado hasta sequedad, proporcionando producto intermedio en bruto (101) usado como tal en la siguiente etapa de reacción.

25

b) Preparación de producto intermedio (102)



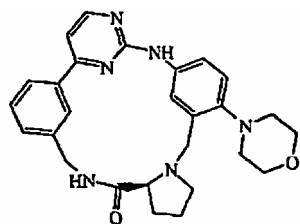
30 Se disolvió el producto intermedio (101) (0,0003 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{CF}_3\text{COOH}$  (1/1; 10 ml) y se agitó durante 1 hora a 40°C. Se evaporó el disolvente hasta sequedad, proporcionando producto intermedio en bruto (102) ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ) usado como tal en la siguiente etapa de reacción.

B. Preparación de los compuestos

35

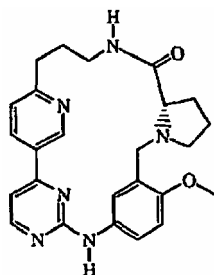
Ejemplo B1

a) Preparación de compuesto (1)



Se añadió gota a gota (bomba Watson-Marlow, 2 rpm) el producto intermedio (6) (0,0270 mol) disuelto en DMF (500 ml) a una disolución de HBTU (0,0660 mol) en DMF (c.s.) y DIPEA (75 ml). Se extinguió la reacción con  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$  (7 N; 50 ml) y entonces se concentró. Se disolvió el residuo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1000 ml) y se lavó con NaOH 1 M y tres veces con agua (300 ml). Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar un aceite de color marrón. Se sometió este aceite a cromatografía (fase inversa). Tras tratamiento final, se trituró el residuo con  $\text{CH}_3\text{OH}$  y se agitó durante la noche. Se recogió el sólido y se sometió a cromatografía. Tras tratamiento final, se suspendió el residuo obtenido en DIPEA y una pequeña cantidad de  $\text{CH}_3\text{OH}$ , y posteriormente se agitó durante 6 horas. Se recogió el sólido y se secó durante 20 horas a  $85^\circ\text{C}$  (a vacío). Se suspendió esta fracción en  $\text{EtOH}/\text{CH}_3\text{CN}$ , se hirvió durante 3 horas, se enfrió y se concentró y se secó a  $65^\circ\text{C}$  (a vacío), proporcionando 1,421 g (11,1%) de compuesto (1) (enantiómero S).

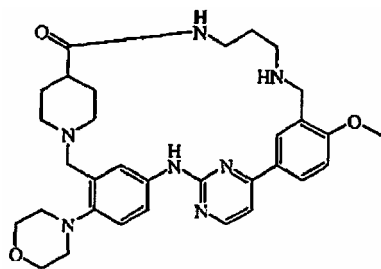
#### b) Preparación de compuesto (2)



Se agitó HBTU (1 g) en DIPEA (10 ml) y DMF (20 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota el producto intermedio (12) (0,001 mol) en DMF (60 ml) a temperatura ambiente a la mezcla de reacción a lo largo de un periodo de 90 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 20 horas a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10% (10 ml) a la mezcla de reacción. Se evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se extrajo esta mezcla 2 veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se lavaron las fases orgánicas separadas combinadas con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep @ C18 BDS (base de sílice desactivada) 8  $\mu\text{m}$ , 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con dos o tres fases móviles (fase A: una disolución de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0,25% en agua; fase B (opcional):  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; fase C:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Se recogieron las fracciones de producto y, tras tratamiento final, se recrystalizó el residuo en  $\text{CH}_3\text{CN}$  y se filtró el precipitado, proporcionando 0,025 g (5,6%) de compuesto (2) (enantiómero S).

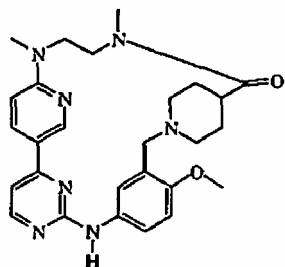
#### 30 Ejemplo B2

##### a) Preparación de compuesto (3)



Se añadió gota a gota una mezcla de producto intermedio (19) (0,000250 mol) en DMF (10 ml) a lo largo de 90 minutos a una disolución de HBTU (0,000750 mol) y DIPEA (0,01176 mol) en DMF (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos y entonces se concentró hasta sequedad. Se llevó el residuo a THF (10 ml) y se trató durante la noche con 10 g de AMBERLYST™ A26 OH. Se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  desde 50/1 hasta 10/1 (v/v)). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando compuesto (3).

## b) Preparación de compuesto (4)



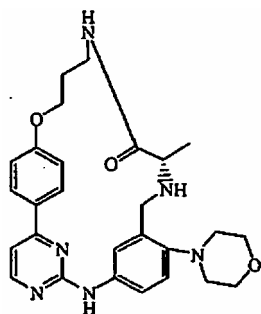
5

Se añadió gota a gota el producto intermedio (25) (0,001 mol) disuelto en DMF (20 ml) a lo largo de un periodo de 90 minutos a una mezcla a temperatura ambiente de HBTU (1 g) y DIPEA (10 ml) en DMF (60 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó esta mezcla con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se secó la fase orgánica separada ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (base de sílice desactivada) 8  $\mu\text{m}$ , 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con dos o tres fases móviles (fase A (= tampón): ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0,25% en  $\text{H}_2\text{O}$ ); fase B:  $\text{CH}_3\text{OH}$  (opcional); fase C:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Se recogieron las fracciones de producto y tras tratamiento final se recristalizó el residuo en  $\text{CH}_3\text{CN}$ , se separó el precipitado por filtración y se secó (a vacío), proporcionando 0,075 g (15,4%) de compuesto (4).

15

Ejemplo B3

## Preparación de compuesto (5)



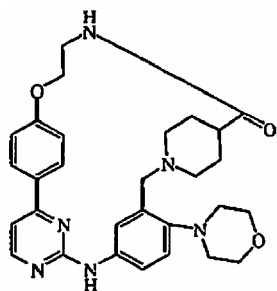
20

Se añadió gota a gota una mezcla de producto intermedio (31) (0,00050 mol) en DMF (10 ml) a una disolución de HBTU (0,00125 mol) y DIPEA (0,015 mol) en DMF (10 ml), usando una bomba peristáltica Watson-Marlow (1 rpm). Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente. Entonces se añadieron THF (10 ml) y Amberlyst A26(OH) (15 g) y se agitó la mezcla durante la noche. Se separó la resina por filtración y se lavó con una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  (10:1) y se evaporó el disolvente del filtrado. Si se desea puede purificarse adicionalmente el producto en bruto resultante mediante cromatografía ultrarrápida, dando como resultado 0,007 g de compuesto (5) (enantiómero S).

25

30 Ejemplo B4

## Preparación de compuesto (6)



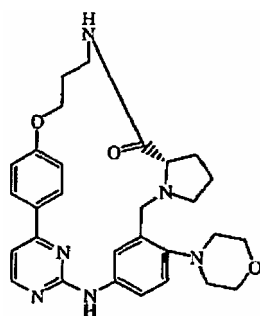
35

Se añadió gota a gota una mezcla de producto intermedio (36) (0,00025 mol) y DMF (10 ml) a una disolución de HBTU (0,00075 mol) y DIPEA (0,00075 mol) en DMF (10 ml), usando una bomba peristáltica Watson-Marlow (1 rpm). Tras la adición se agitó la mezcla a temperatura ambiente una hora adicional. Se evaporó el disolvente. Entonces se

añadieron THF (10 ml) y Amberlyst A26(OH) (10 g) y se agitó la mezcla durante la noche. Se separó la resina por filtración y se lavó con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (10:1) y se evaporó el disolvente del filtrado. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se secó el producto en una centrífuga de vacío DD4 (Genevac), proporcionando 0,008 g de compuesto (6).

#### Ejemplo B5

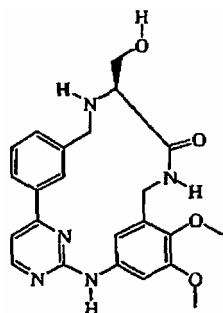
Preparación de compuesto (7)



Se añadió gota a gota una disolución de producto intermedio en bruto (38) (0,0003 mol) en DMF (10 ml) a una mezcla de HBTU (0,0009 mol) y DIPEA (0,009 mol) en DMF (10 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se disolvieron los productos en bruto en THF y se trataron con Amberlyst A26 OH. Entonces se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,010 g de compuesto (7) (enantiómero S).

#### Ejemplo B6

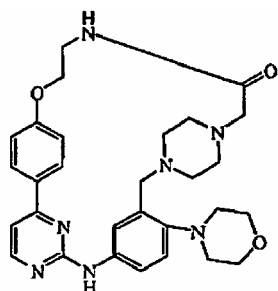
Preparación de compuesto (8)



Se agitaron HBTU (0,0013 mol) DMF (20 ml) y DIPEA (10 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota el producto intermedio (46) (0,0010 mol) disuelto en DMF (60 ml) a temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 90 minutos. Se evaporó la mezcla de reacción. Se diluyó el residuo con H<sub>2</sub>O (50 ml) y NaOH 1 N (5 ml). Se extrajo el producto con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 80 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H<sub>2</sub>O, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo en cromatografía en columna (gel de sílice: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 96/4). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. Se cristalizó el residuo en CH<sub>3</sub>CN (10 ml). Se recogió el precipitado en un filtro, se lavó con un poco de CH<sub>3</sub>CN y se secó a vacío, proporcionando 0,047 g (10,08%) de compuesto (8) (enantiómero S).

#### Ejemplo B7

Preparación de compuesto (9)

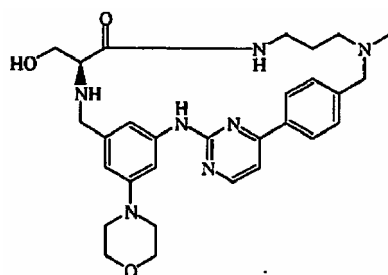


Se realizó la reacción de manera análoga al ejemplo B4, usando producto intermedio (48) preparado tal como se describió en el ejemplo A11 b), proporcionando compuesto (9).

5

### Ejemplo B8

a) Preparación de compuesto (10)

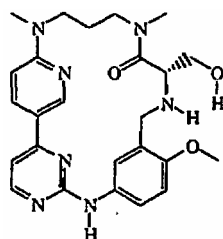


10

Se disolvió el producto intermedio en bruto (54) (0,0005 mol) en DMF (15 ml). Se añadió lentamente la disolución resultante a lo largo de 2 horas a una disolución de HBTU (0,0015 mol) y DIPEA (0,025 mol) en DMF (100 ml). Entonces se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se añadió NH<sub>3</sub> (acuoso; 1 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante otros 15 minutos. Se llevó el residuo a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 M). Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica una vez más con H<sub>2</sub>O. Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando compuesto (10) (enantiómero S).

15

20 b) Preparación de compuesto (11)



Se añadió gota a gota el producto intermedio (59) (0,0007 mol) disuelto en DMF (50 ml) a lo largo de un periodo de 90 minutos a una mezcla con agitación a temperatura ambiente de HBTU (7 g) en DIPEA (10 ml) y DMF (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo con H<sub>2</sub>O/disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,4 M (5 ml) y entonces se extrajo 2 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las 2 fases orgánicas separadas y se lavaron con H<sub>2</sub>O, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (base de sílice desactivada) 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con dos o tres fases móviles (fase A: una disolución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25% en agua (tampón); fase B (opcional): CH<sub>3</sub>OH; fase C: CH<sub>3</sub>CN). Se recogieron las fracciones de producto y, tras tratamiento final, se recrystalizó el residuo en CH<sub>3</sub>CN y se separó el precipitado por filtración, proporcionando 0,026 g (8%) de compuesto (11) (enantiómero S).

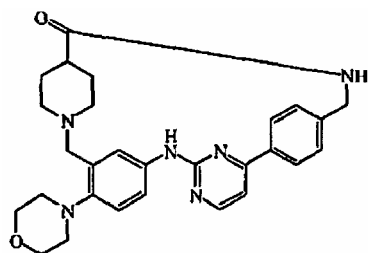
25

30

### Ejemplo B9

Preparación de compuesto (12)

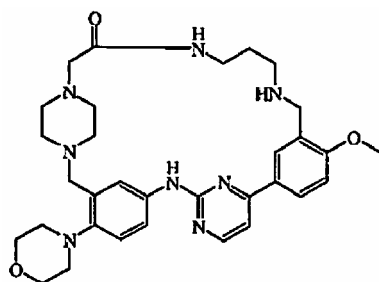
35



Se llevó el producto intermedio (66) (0,00045 mol) a DMF (40 ml). Se añadió lentamente esta disolución (a lo largo de 6 horas) a una disolución de HBTU (0,000135 mol) y DIPEA (0,025 mol) en DMF (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos y entonces se añadió  $\text{NH}_3$  (acuoso, al 25%, 1 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente y se llevó el residuo a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se lavó la fase orgánica con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 M) y una vez más con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se secó la fase orgánica separada ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,010 g de compuesto (12).

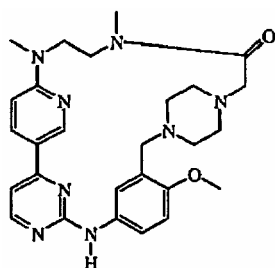
#### Ejemplo B10

##### a) Preparación de compuesto (13)



Se realizó la reacción de manera análoga al ejemplo B2 a), usando producto intermedio (68) preparado tal como se describió en el ejemplo A15 b), proporcionando compuesto (13).

##### b) Preparación de compuesto (14)



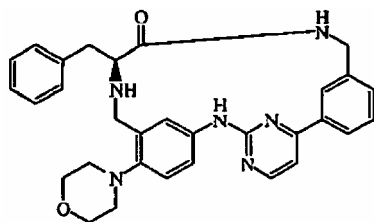
Se añadió gota a gota el producto intermedio (70) (0,001 mol) disuelto en DMF (20 ml; p.a.) a lo largo de un periodo de 90 minutos a una mezcla a temperatura ambiente de HBTU (1 g) y DIPEA (10 ml) en DMF (60 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo con  $\text{H}_2\text{O}$  y entonces se extrajo 2 veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se lavó la fase orgánica separada con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (base de sílice desactivada) 8  $\mu\text{m}$ , 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con dos o tres fases móviles (fase A: una disolución de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0,25% en agua (tampón); fase B (opcional):  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; fase C:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Se recogieron las fracciones de producto y, tras tratamiento final, se recrystalizó el residuo en  $\text{CH}_3\text{CN}$ , se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando 0,136 g (26,1%) de compuesto (14).

#### Ejemplo B11

##### Preparación de compuesto (15)

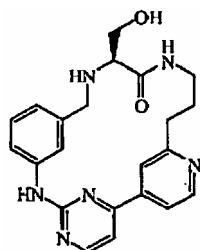


## a) Preparación de compuesto (18)



- 5 Se añadió lentamente una mezcla de producto intermedio (93) (0,00043 mol) y DMF (15 ml) a una disolución de HBTU (0,00172 mol) y DIPEA (0,025 mol) en DMF (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos y entonces se añadió  $\text{NH}_3$  (1 ml; al 25%). Se agitó la mezcla durante otros 30 minutos. Se evaporó el disolvente y se llevó el residuo a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 M). Se lavó la fase orgánica separada otra vez con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,074 g de compuesto (18) (enantiómero S).

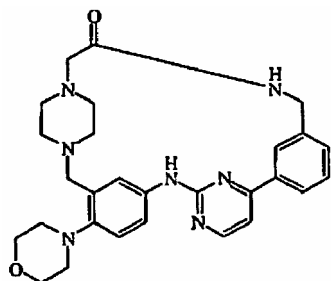
## b) Preparación de compuesto (19)



- 15 Se añadió gota a gota el producto intermedio (98) (0,0003 mol) disuelto en DMF (20 ml) a una mezcla de HBTU (0,0006 mol) y DIPEA (0,006 mol) en DMF (20 ml). Se añadió gota a gota la mezcla de reacción a DIPEA (1 ml). Tras la adición, se añadió  $\text{NH}_3$  en  $\text{CH}_3\text{OH}$  7 N (10 ml) a la mezcla de reacción. Se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) y disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10% (50 ml). Se separaron las fases en una fase orgánica y en una fase acuosa. Se volvió a extraer la fase acuosa 3 veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  (95/5, 50 ml) para obtener 3 fases orgánicas. Se combinaron todas las fases orgánicas, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (base de sílice desactivada) 8  $\mu\text{m}$ , 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con dos o tres fases móviles (fase A: una disolución de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0,25% en agua (tampón); fase B (opcional):  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; fase C:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Se recogieron las fracciones de producto y, tras tratamiento final, se recristalizó el residuo en  $\text{CH}_3\text{CN}$  y se separó el precipitado por filtración, proporcionando 0,0193 g de compuesto (19) (enantiómero S).

## Ejemplo B14

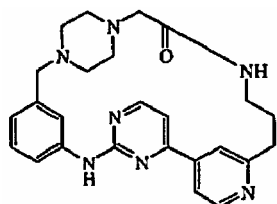
- 30 a) Preparación de compuesto (20)



- 35 Se añadió lentamente una disolución de producto intermedio (100) (0,00043 mol) y DMF (15 ml) a lo largo de 2 horas a una mezcla de HBTU (0,00129 mol) y DIPEA (0,025 mol) en DMF (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos y entonces se añadió  $\text{NH}_3$  acuoso (1 ml; al 25%). Se agitó la mezcla durante otros 30 minutos. Se evaporó el disolvente y se llevó el residuo a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 M). Se lavó la fase orgánica separada otra vez con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,082 g de compuesto (20).



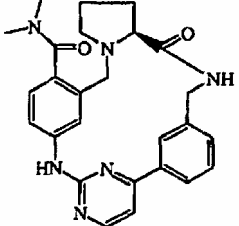
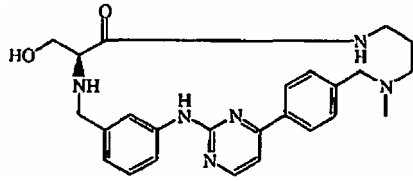
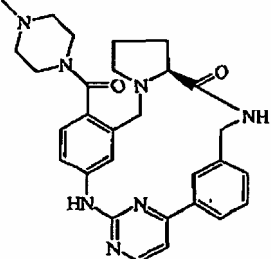
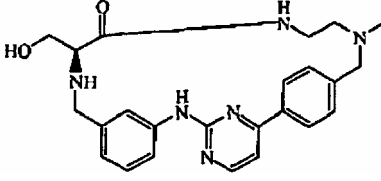
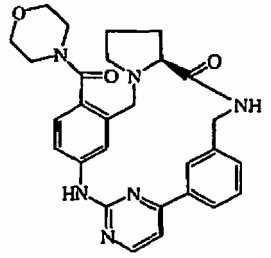
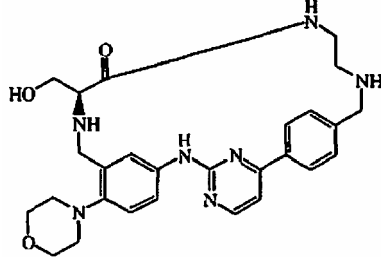
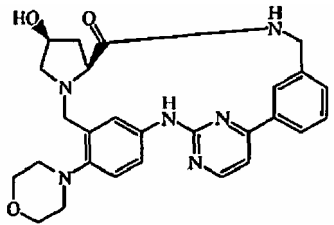
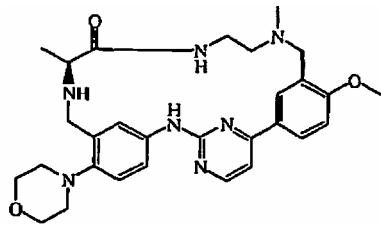
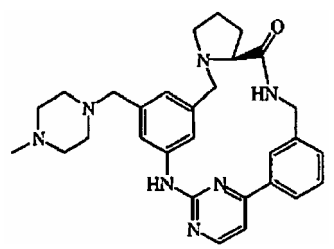
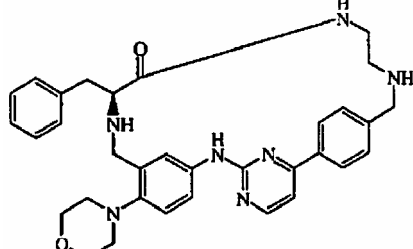
## b) Preparación de compuesto (21)

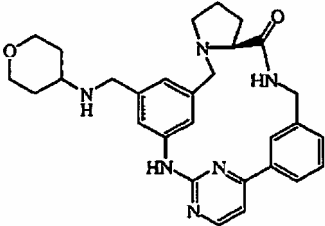
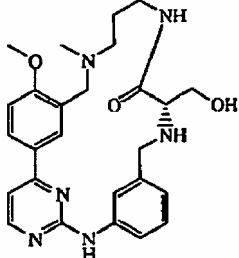
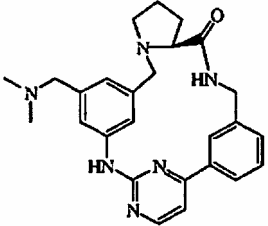
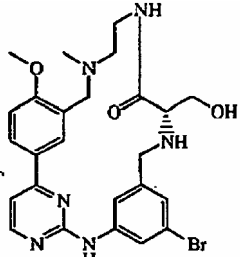
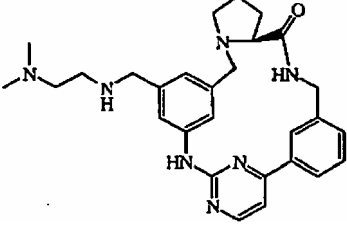
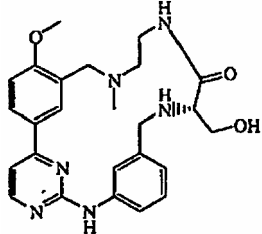
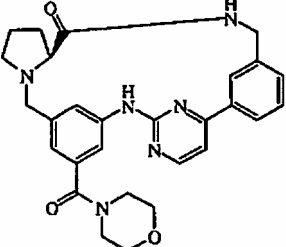
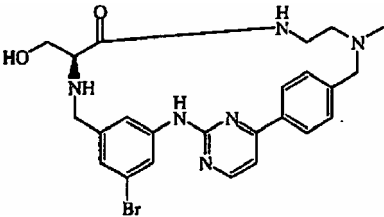
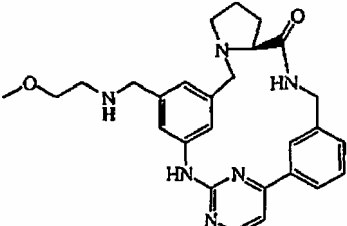
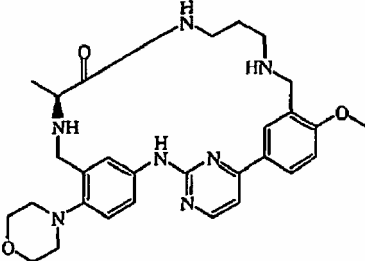


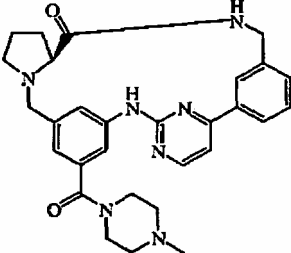
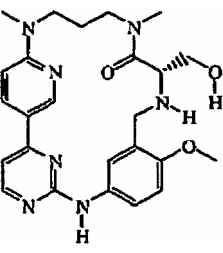
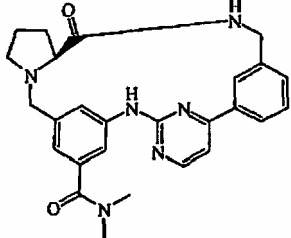
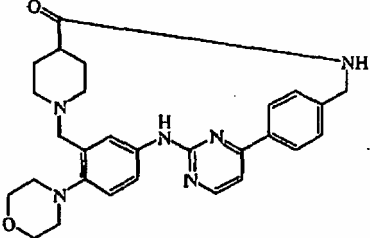
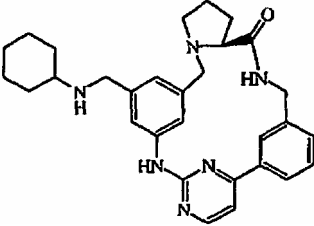
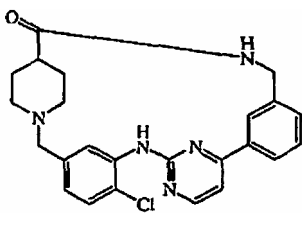
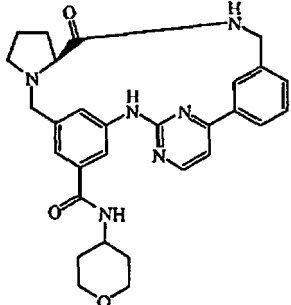
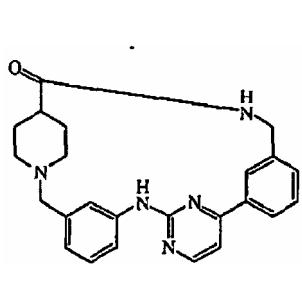
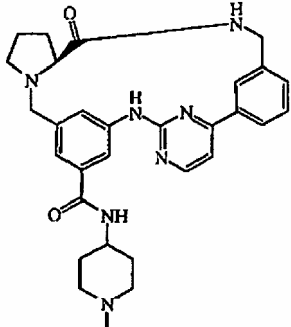
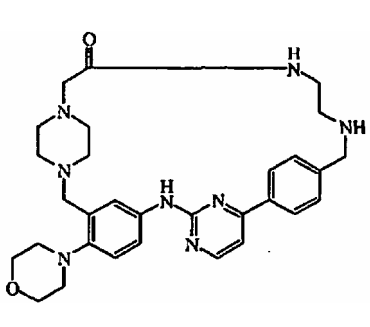
- 5 Se añadió gota a gota el producto intermedio (102) (0,0003 mol) disuelto en DMF (20 ml) a una mezcla de HBTU (0,0006 mol) y DIPEA (0,006 mol) en DMF (20 ml). Se añadió gota a gota la mezcla de reacción a DIPEA (1 ml). Tras la adición, se añadió  $\text{NH}_3$  en  $\text{CH}_3\text{OH}$  7 N (10 ml) a la mezcla de reacción. Se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) y disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10% (50 ml). Se separaron las fases en una fase orgánica y en una fase acuosa. Se volvió a extraer la fase acuosa 3 veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  (95/5, 50 ml) para obtener 3 fases orgánicas. Se combinaron todas las fases orgánicas, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (base de sílice desactivada) 8  $\mu\text{m}$ , 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con dos o tres fases móviles (fase A: una disolución de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0,25% en agua (tampón); fase B (opcional):  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; fase C:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Se recogieron las fracciones de producto y, tras tratamiento final, se recrystalizó el residuo en  $\text{CH}_3\text{CN}$  y se separó el precipitado por filtración, proporcionando 0,0333 g de compuesto (21).

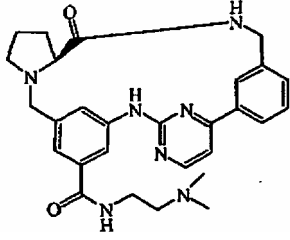
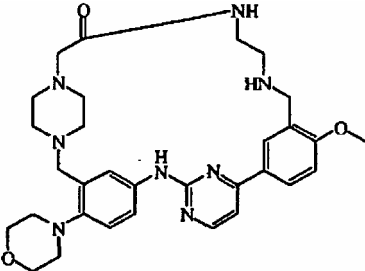
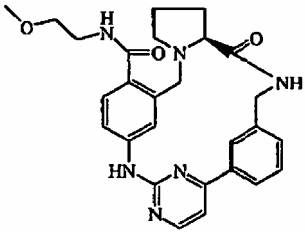
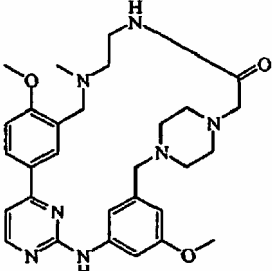
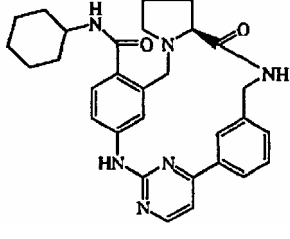
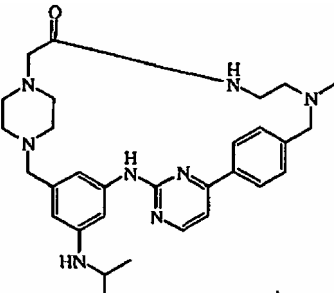
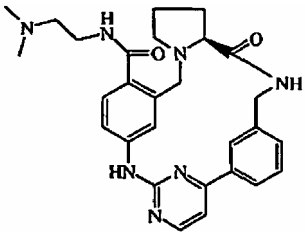
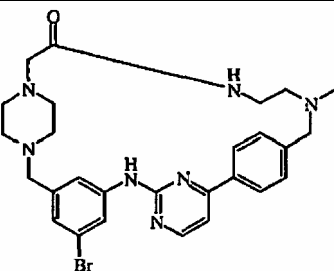
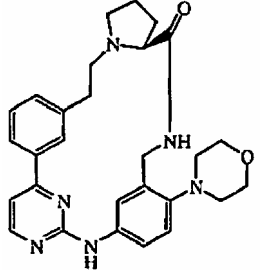
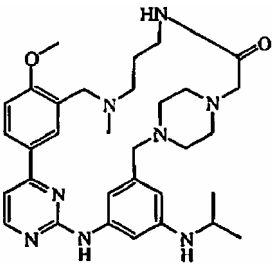
Tabla 1: compuestos según la invención

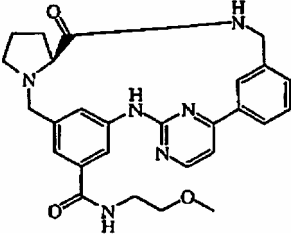
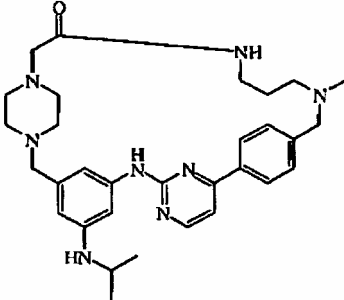
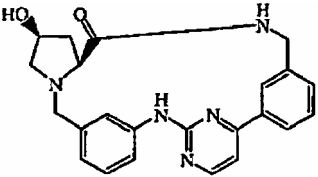
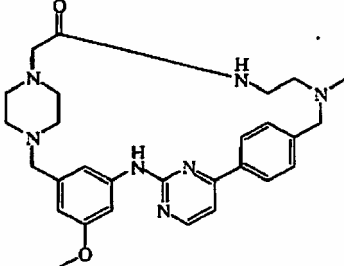
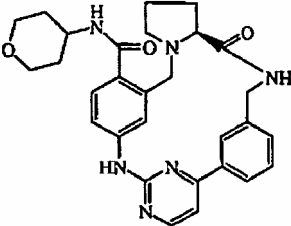
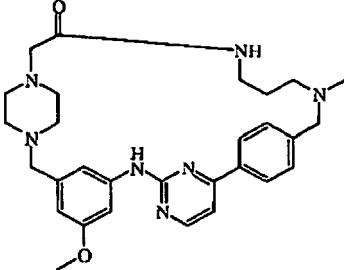
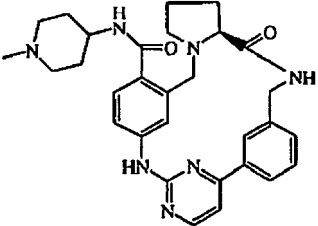
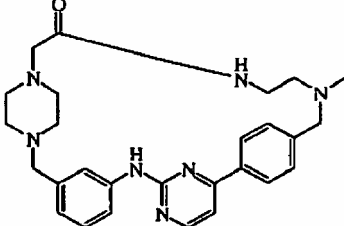
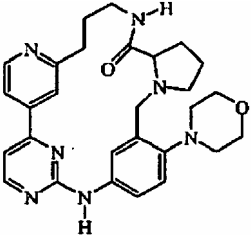
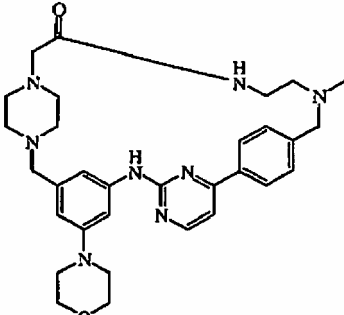
n.º de comp. (1) Ej. B1	n.º de comp. (110) Ej. B8
n.º de comp. (22) Ej. B1	n.º de comp. (111) Ej. B8
n.º de comp. (23) Ej. B1	n.º de comp. (112) Ej. B8

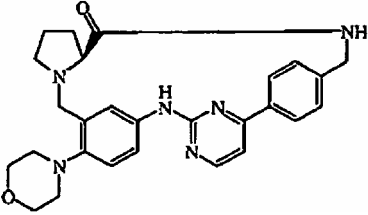
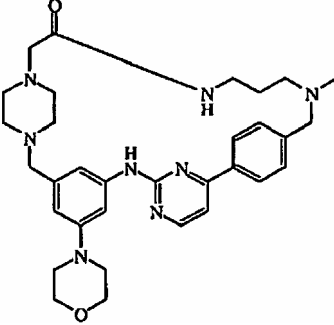
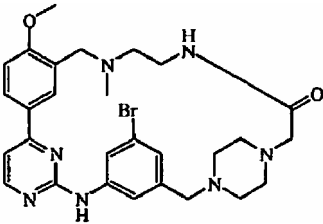
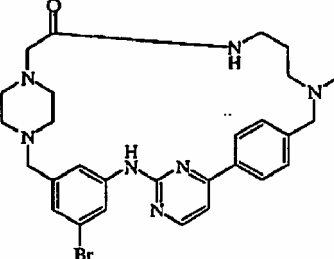
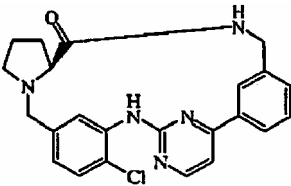
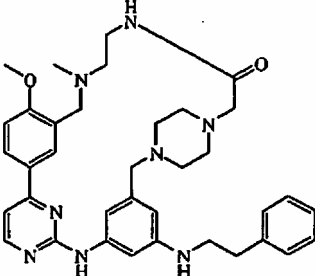
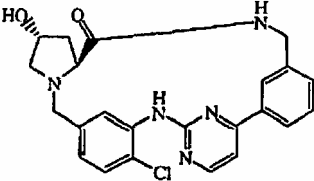
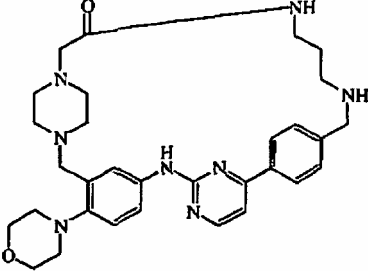
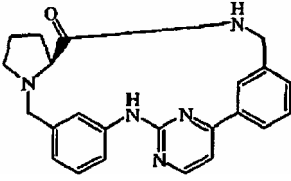
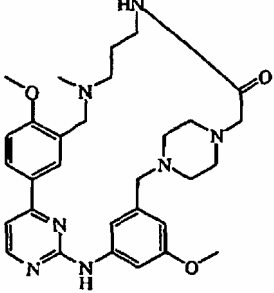
	
n.º de comp. (24) Ej. B1	n.º de comp. (113) Ej. B8
	
n.º de comp. (25) Ej. B1	n.º de comp. (114) Ej. B8
	
n.º de comp. (26) Ej. B1	n.º de comp. (115) Ej. B8
	
n.º de comp. (27) Ej. B1	n.º de comp. (116) Ej. B8
	
n.º de comp. (28) Ej. B1	n.º de comp. (117) Ej. B8

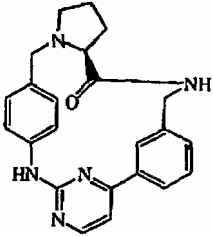
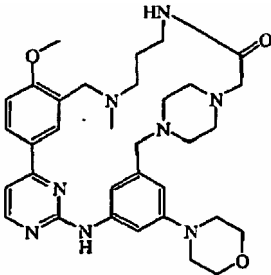
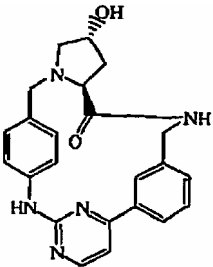
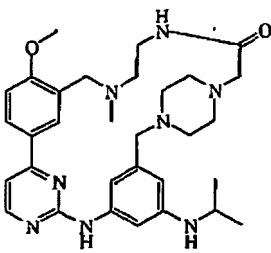
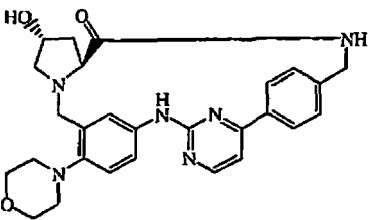
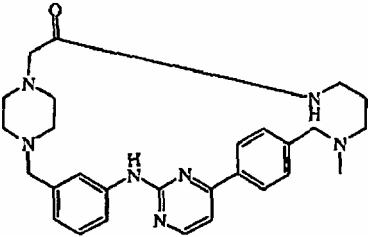
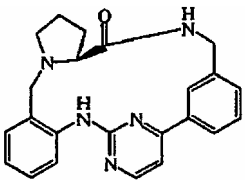
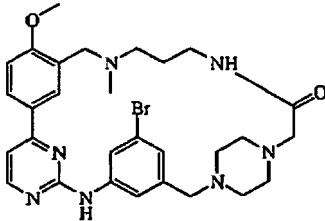
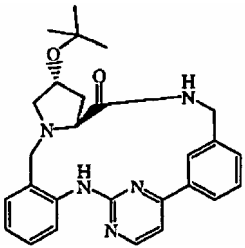
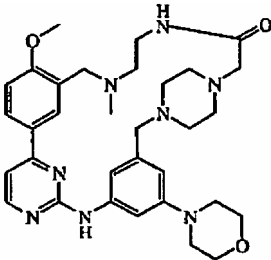
	
n.º de comp. (29) Ej. B1	n.º de comp. (118) Ej. B8
	
n.º de comp. (30) Ej. B1	n.º de comp. (119) Ej. B8
	
n.º de comp. (31) Ej. B1	n.º de comp. (120) Ej. B8
	
n.º de comp. (32) Ej. B1	n.º de comp. (121) Ej. B8
	
n.º de comp. (33) Ej. B1	n.º de comp. (122) Ej. B8

	
<p>n.º de comp. (34) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (11) Ej. B8b</p>
	
<p>n.º de comp. (35) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (12) Ej. B9</p>
	
<p>n.º de comp. (36) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (123) Ej. B9</p>
	
<p>n.º de comp. (37) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (124) Ej. B9</p>
	
<p>n.º de comp. (38) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (125) Ej. B10</p>

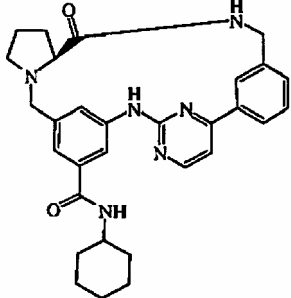
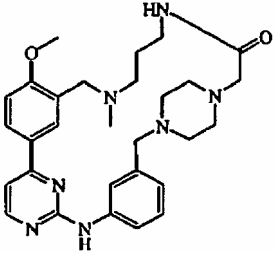
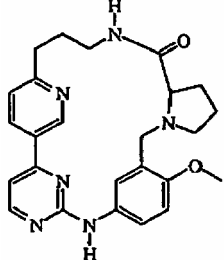
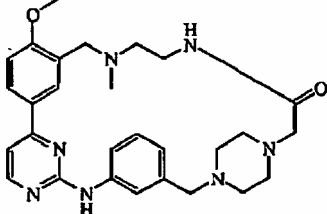
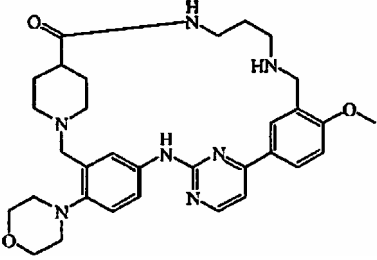
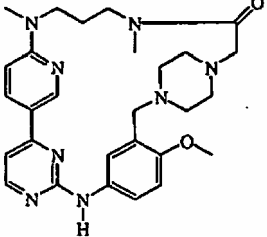
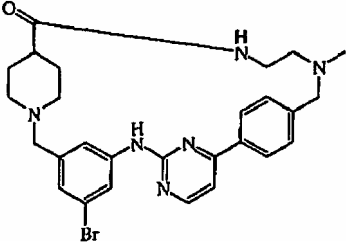
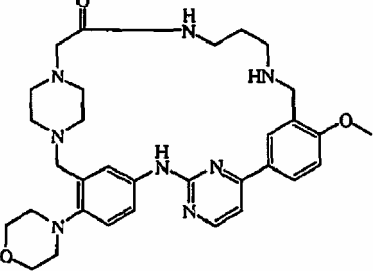
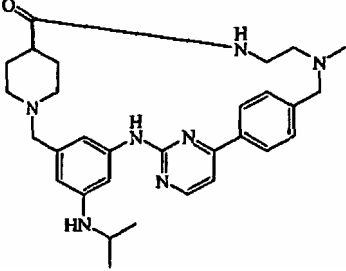
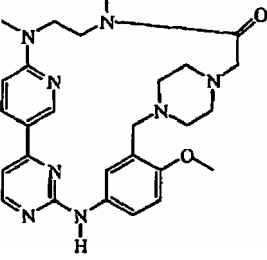
	
<p>n.º de comp. (39) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (126) Ej. B10</p>
	
<p>n.º de comp. (40) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (127) Ej. B10</p>
	
<p>n.º de comp. (41) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (128) Ej. B10</p>
	
<p>n.º de comp. (42) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (129) Ej. B10</p>
	
<p>n.º de comp. (43) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (130) Ej. B10</p>

	
<p>n.º de comp. (44) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (131) Ej. B10</p>
	
<p>n.º de comp. (45) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (132) Ej. B10</p>
	
<p>n.º de comp. (46) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (133) Ej. B10</p>
	
<p>n.º de comp. (47) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (134) Ej. B10</p>
	
<p>n.º de comp. (48) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (135) Ej. B10</p>

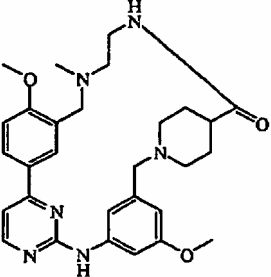
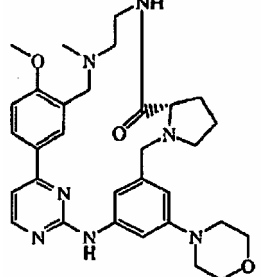
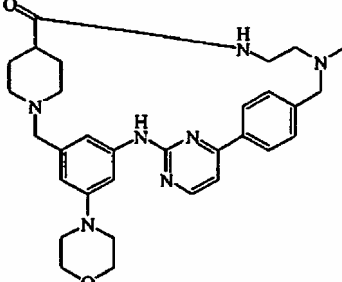
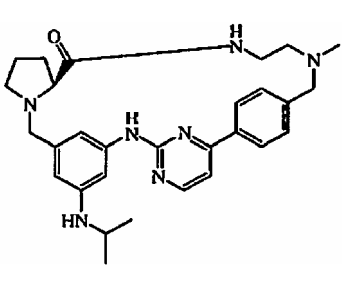
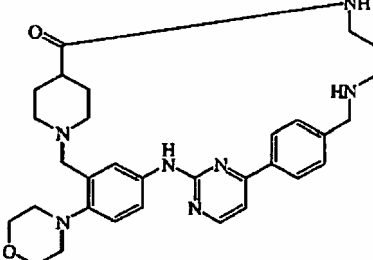
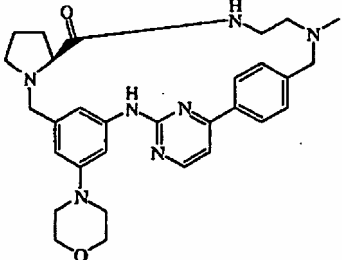
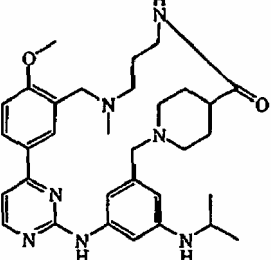
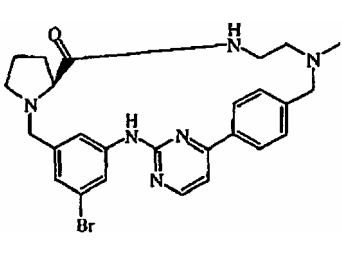
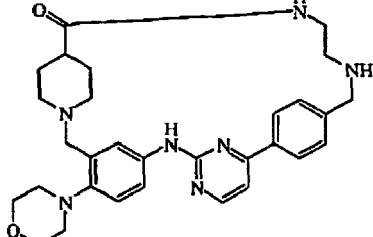
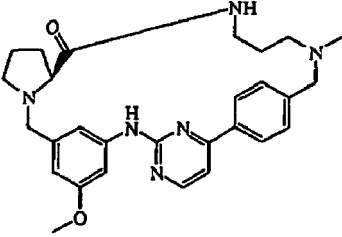
	
<p>n.º de comp. (49) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (136)4 Ej. B10</p>
	
<p>n.º de comp. (50) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (137) Ej. B10</p>
	
<p>n.º de comp. (51) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (138) Ej. B10</p>
	
<p>n.º de comp. (52) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (139) Ej. B10</p>
	
<p>n.º de comp. (53) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (140) Ej. B10</p>

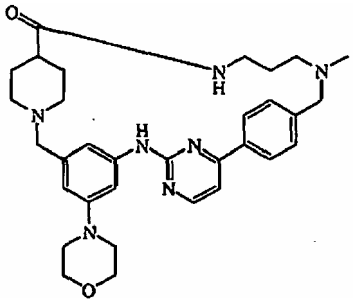
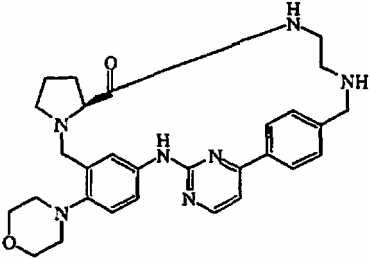
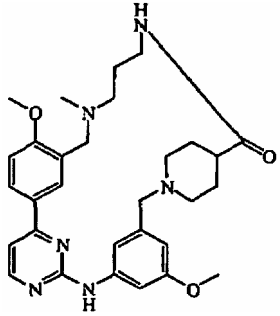
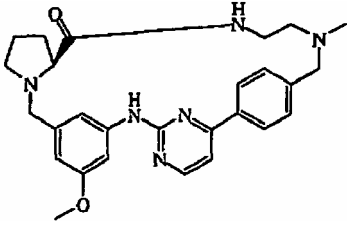
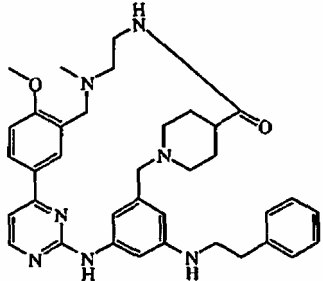
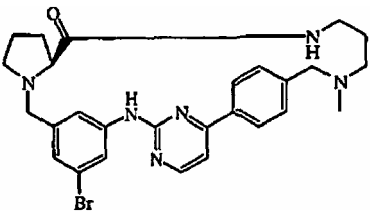
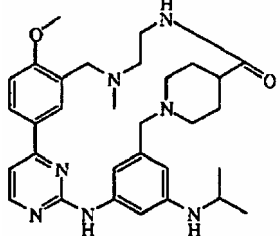
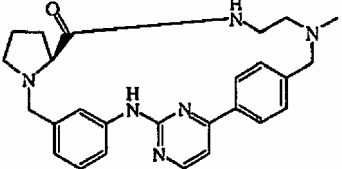
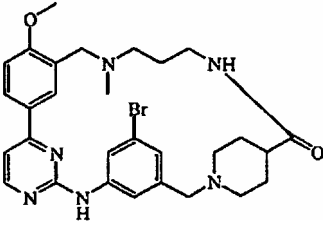
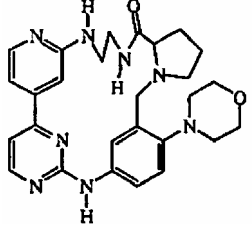
	
<p>n.º de comp. (54) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (141) Ej. B10</p>
	
<p>n.º de comp. (55) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (142) Ej. B10</p>
	
<p>n.º de comp. (56) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (143) Ej. B10</p>
	
<p>n.º de comp. (57) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (144) Ej. B10</p>
	
<p>n.º de comp. (58) Ej. B1</p>	<p>n.º de comp. (145) Ej. B10</p>



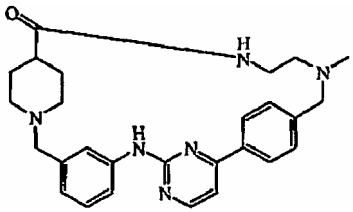
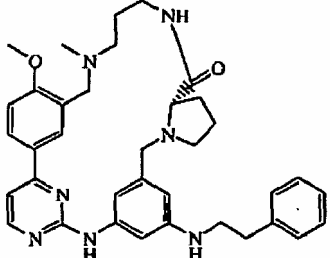
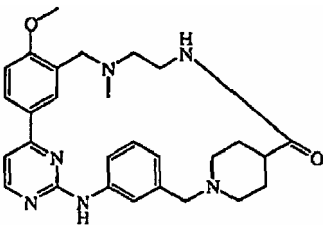
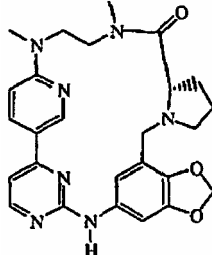
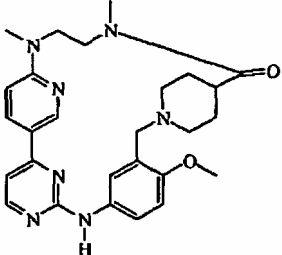
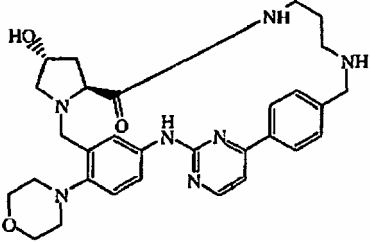
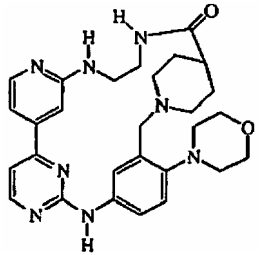
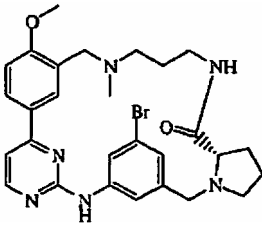
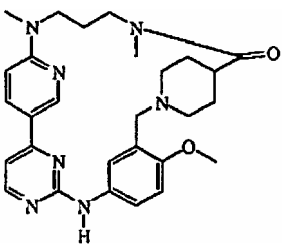
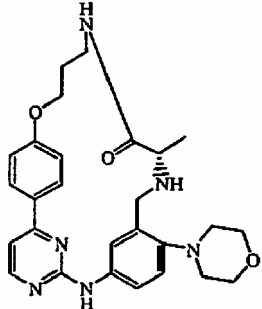
	
n.º de comp. (59) Ej. B1	n.º de comp. (146) Ej. B10
	
n.º de comp. (2) Ej. B1b	n.º de comp. (147) Ej. B10
	
n.º de comp. (3) Ej. B2	n.º de comp. (148) Ej. B10
	
n.º de comp. (60) Ej. B2	n.º de comp. (13) Ej. B10
	
n.º de comp. (61) Ej. B2	n.º de comp. (14) Ej. B10b

<p>n.º de comp. (62) Ej. B2</p>	<p>n.º de comp. (15) Ej. B11</p>
<p>n.º de comp. (63) Ej. B2</p>	<p>n.º de comp. (149) Ej. B11</p>
<p>n.º de comp. (64) Ej. B2</p>	<p>n.º de comp. (150) Ej. B11</p>
<p>n.º de comp. (65) Ej. B2</p>	<p>n.º de comp. (16) Ej. B12</p>
<p>n.º de comp. (66) Ej. B2</p>	<p>n.º de comp. (151) Ej. B12</p>

	
n.º de comp. (67) Ej. B2	n.º de comp. (152) Ej. B12
	
n.º de comp. (68) Ej. B2	n.º de comp. (153) Ej. B12
	
n.º de comp. (69) Ej. B2	n.º de comp. (154) Ej. B12
	
n.º de comp. (70) Ej. B2	n.º de comp. (155) Ej. B12
	
n.º de comp. (71) Ej. B2	n.º de comp. (156) Ej. B12

	
n.º de comp. (72) Ej. B2	n.º de comp. (157) Ej. B12
	
n.º de comp. (73) Ej. B2	n.º de comp. (158) Ej. B12
	
n.º de comp. (74) Ej. B2	n.º de comp. (159) Ej. B12
	
n.º de comp. (75) Ej. B2	n.º de comp. (160) Ej. B12
	
n.º de comp. (76) Ej. B2	n.º de comp. (161) Ej. B12

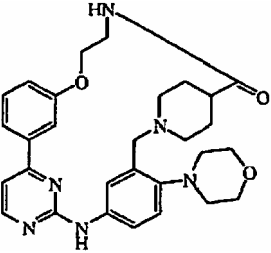
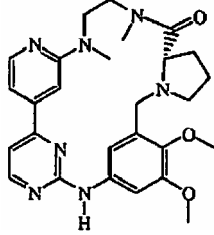
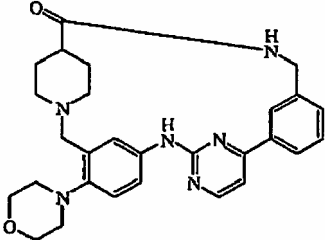
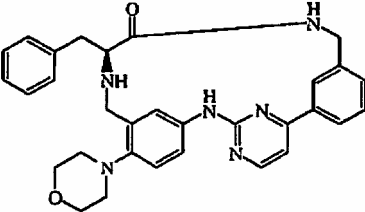
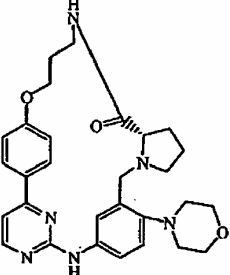
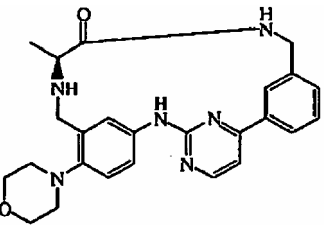
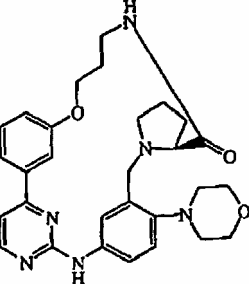
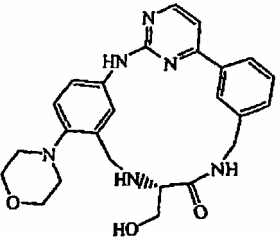
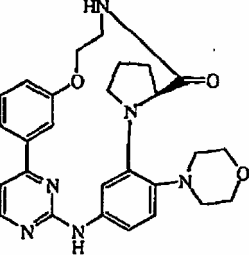
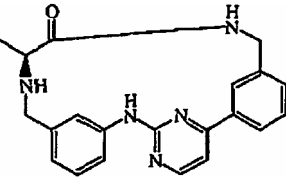
<p>n.º de comp. (77) Ej. B2</p>	<p>n.º de comp. (162) Ej. B12</p>
<p>n.º de comp. (78) Ej. B2</p>	<p>n.º de comp. (163) Ej. B12</p>
<p>n.º de comp. (79) Ej. B2</p>	<p>n.º de comp. (164) Ej. B12</p>
<p>n.º de comp. (80) Ej. B2</p>	<p>n.º de comp. (165) Ej. B12</p>
<p>n.º de comp. (81) Ej. B2</p>	<p>n.º de comp. (166) Ej. B12</p>

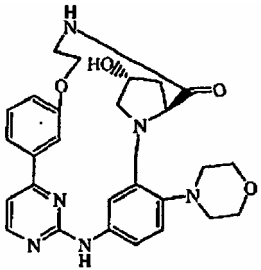
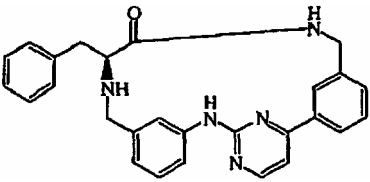
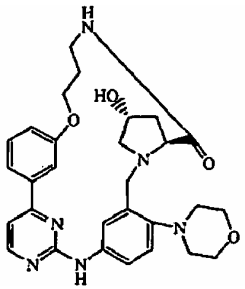
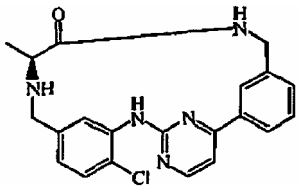
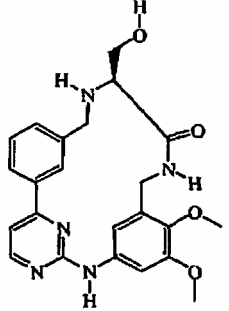
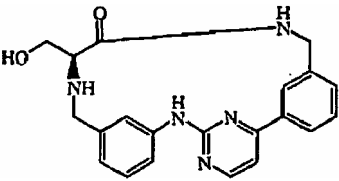
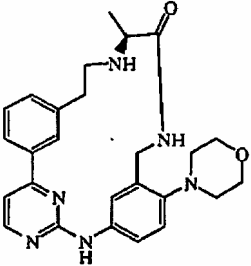
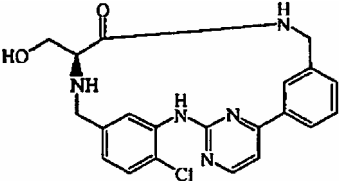
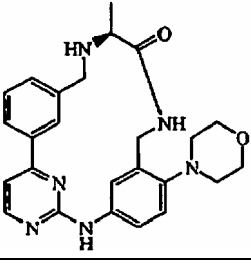
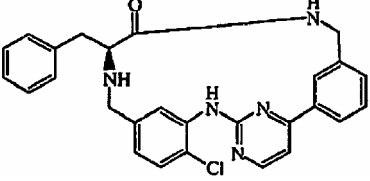
	
n.º de comp. (82) Ej. B2	n.º de comp. (167) Ej. B12
	
n.º de comp. (83) Ej. B2	n.º de comp. (168) Ej. B12
	
n.º de comp. (4) Ej. B2b	n.º de comp. (169) Ej. B12
	
n.º de comp. (84) Ej. B2b	n.º de comp. (170) Ej. B12
	
n.º de comp. (85) Ej. B2b	n.º de comp. (171) Ej. B12

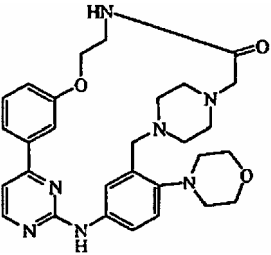
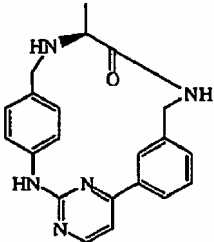
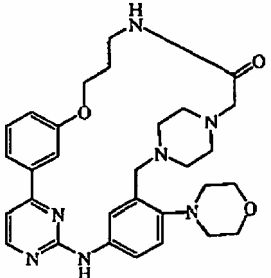
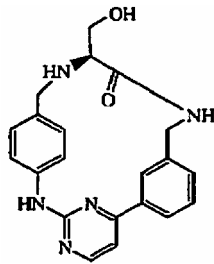
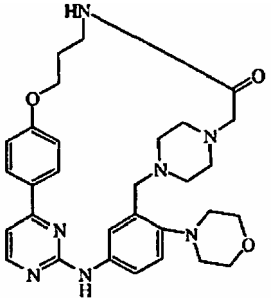
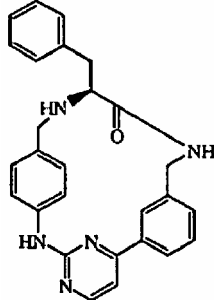
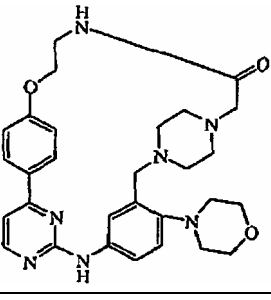
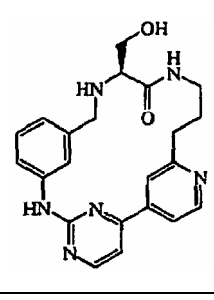
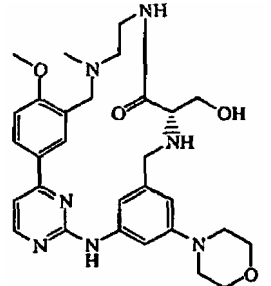
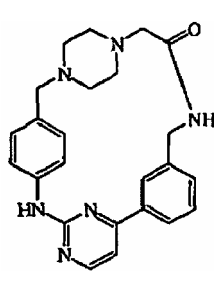
<p>n.º de comp. (5) Ej. B3</p>	<p>n.º de comp. (172) Ej. B12</p>
<p>n.º de comp. (86) Ej. B3</p>	<p>n.º de comp. (173) Ej. B12</p>
<p>n.º de comp. (87) Ej. B3</p>	<p>n.º de comp. (174) Ej. B12</p>
<p>n.º de comp. (88) Ej. B3</p>	<p>n.º de comp. (175) Ej. B12</p>
<p>n.º de comp. (89) Ej. B3</p>	<p>n.º de comp. (176) Ej. B12</p>

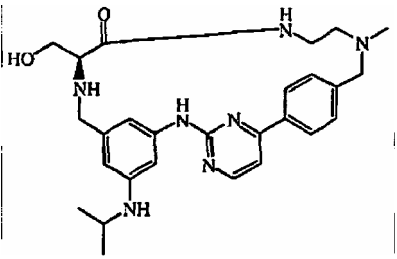
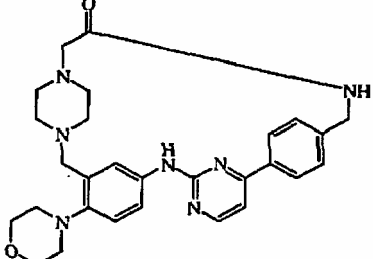
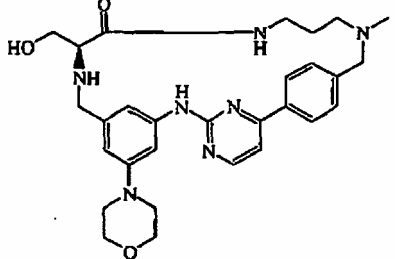
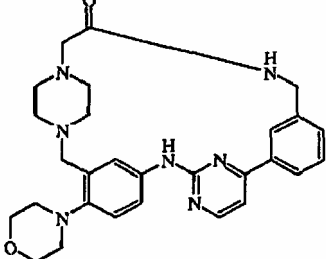
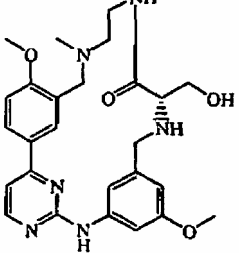
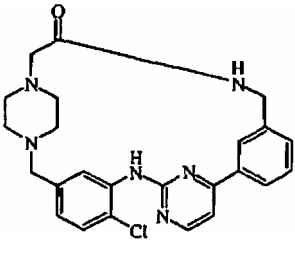
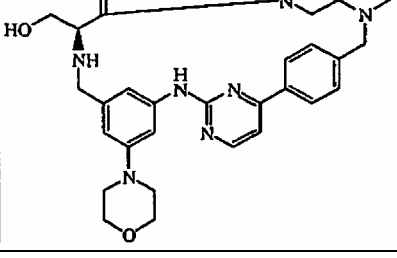
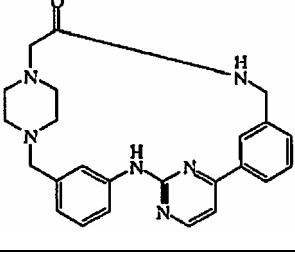
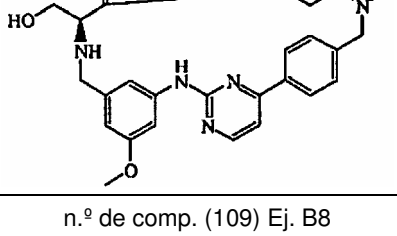
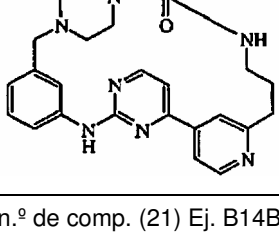
<p>n.º de comp. (90) Ej. B3</p>	<p>n.º de comp. (177) Ej. B12</p>
<p>n.º de comp. (91) Ej. B3</p>	<p>n.º de comp. (178) Ej. B12</p>
<p>n.º de comp. (6) Ej. B4</p>	<p>n.º de comp. (179) Ej. B12</p>
<p>n.º de comp. (92) Ej. B4</p>	<p>n.º de comp. (180) Ej. B12</p>
<p>n.º de comp. (93) Ej. B4</p>	<p>n.º de comp. (181) Ej. B12</p>



	
<p>n.º de comp. (94) Ej. B4</p>	<p>n.º de comp. (17) Ej. B12b</p>
	
<p>n.º de comp. (95) Ej. B4</p>	<p>n.º de comp. (18) Ej. B13</p>
	
<p>n.º de comp. (7) Ej. B5</p>	<p>n.º de comp. (182) Ej. B13</p>
	
<p>n.º de comp. (96) Ej. B5</p>	<p>n.º de comp. (183) Ej. B13</p>
	
<p>n.º de comp. (97) Ej. B5</p>	<p>n.º de comp. (184) Ej. B13</p>

	
<p>n.º de comp. (98) Ej. B5</p>	<p>n.º de comp. (185) Ej. B13</p>
	
<p>n.º de comp. (99) Ej. B5</p>	<p>n.º de comp. (186) Ej. B13</p>
	
<p>n.º de comp. (8) Ej. B6</p>	<p>n.º de comp. (187) Ej. B13</p>
	
<p>n.º de comp. (100) Ej. B6</p>	<p>n.º de comp. (188) Ej. B13</p>
	
<p>n.º de comp. (101) Ej. B6</p>	<p>n.º de comp. (189) Ej. B13</p>

	
<p>n.º de comp. (102) Ej. B7</p>	<p>n.º de comp. (190) Ej. B13</p>
	
<p>n.º de comp. (103) Ej. B7</p>	<p>n.º de comp. (191) Ej. B13</p>
	
<p>n.º de comp. (104) Ej. B7</p>	<p>n.º de comp. (192) Ej. B13</p>
	
<p>n.º de comp. (9) Ej. B7</p>	<p>n.º de comp. (19) Ej. B13b</p>
	
<p>n.º de comp. (105) Ej. B8</p>	<p>n.º de comp. (193) Ej. B14</p>

	
<p>n.º de comp. (106) Ej. B8</p>	<p>n.º de comp. (194) Ej. B14a</p>
	
<p>n.º de comp. (10) Ej. B8</p>	<p>n.º de comp. (20) Ej. B14a</p>
	
<p>n.º de comp. (107) Ej. B8</p>	<p>n.º de comp. (195) Ej. B14a</p>
	
<p>n.º de comp. (108) Ej. B8</p>	<p>n.º de comp. (196) Ej. B14a</p>
	
<p>n.º de comp. (109) Ej. B8</p>	<p>n.º de comp. (21) Ej. B14B</p>

**Parte analítica**

Procedimiento general A de CL-EM

5 Se realizó la medición de HPLC usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna (ajustado a 40°C, a menos que se indique lo contrario), un detector por red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los respectivos

métodos a continuación. Se fraccionó el flujo procedente de la columna a un espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electrospray. Se adquirieron espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1000 en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. La tensión de la aguja capilar era de 3 kV y se mantuvo la temperatura de la fuente a 140°C. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos MassLynx-Openlynx de Waters-Micromass.

#### Procedimiento general B de CL-EM

Se realizó la medición de HPLC usando un sistema de cromatografía de líquidos serie 1100 de Agilent que comprende una bomba binaria con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna, un detector UV y una columna tal como se especifica en los respectivos métodos a continuación. Se fraccionó el flujo procedente de la columna a un espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electrospray. La tensión de la aguja capilar era de 3 kV, se mantuvo la temperatura del cuadrupolo a 100°C y la temperatura de desolvatación era de 300°C. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Chemstation de Agilent.

#### CL-EM - Procedimiento 1

Además del procedimiento general A: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5  $\mu$ m, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 1% de A, el 49% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, hasta el 1% de A y el 99% de B en 1 minuto y se mantienen estas condiciones durante 1 minuto y se reequilibra con el 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10  $\mu$ l. La tensión de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

#### CL-EM - Procedimiento 2

Además del procedimiento general A: Se ajustó el calentador de columna a 60°C. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5  $\mu$ m, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 50% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, hasta el 100% de B en 0,5 minutos y se mantienen estas condiciones durante 1 minuto y se reequilibra con el 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10  $\mu$ l. La tensión de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

#### CL-EM - Procedimiento 3

Además del procedimiento general B: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ C18 (4,6 x 50 mm) con una velocidad de flujo de 2,6 ml/min. Se usó una ejecución de gradiente de desde el 95% de agua y el 5% de acetonitrilo hasta el 95% de acetonitrilo en 4,80 minutos y se mantuvo durante 1,20 minutos. Se adquirieron espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1400. El volumen de inyección era de 10  $\mu$ l. La temperatura de la columna era de 35°C.

#### CL-EM - Procedimiento 4

Además del procedimiento general B: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ C18 (4,6 x 50 mm) con una velocidad de flujo de 2,6 ml/min. Se usó una ejecución de gradiente de desde el 88% de agua y el 12% de acetonitrilo hasta el 88% de acetonitrilo en 3,40 minutos y se mantuvo durante 1,20 minutos. Se adquirieron espectros de masas mediante barrido desde 110 hasta 1000. El volumen de inyección era de 10  $\mu$ l. La temperatura de la columna era de 35°C.

#### CL-EM - Procedimiento 5

Además del procedimiento general B: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna SB-C18 1pk (2,1 x 30 mm, 1,8  $\mu$ m) con una velocidad de flujo de 1,5 ml/min. Se usó una ejecución de gradiente de desde el 88% de agua y el 12% de acetonitrilo hasta el 88% de acetonitrilo en 1,30 minutos y se mantuvo durante 0,50 minutos. Se adquirieron espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1000. El volumen de inyección era de 1  $\mu$ l. La temperatura de la columna era de 65°C.

#### CL-EM - Procedimiento 6

Además del procedimiento general B: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ C18 (4,6 x 50 mm) con una velocidad de flujo de 2,6 ml/min. Se usó una ejecución de gradiente de desde el 95% de agua y el 5% de acetonitrilo hasta el 95% de acetonitrilo en 7,30 minutos y se mantuvo durante 1,20 minutos. Se adquirieron espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1000. El volumen de inyección era de 10  $\mu$ l. La

temperatura de la columna era de 35°C.

Puntos de fusión

- 5 Para varios compuestos, se determinaron los puntos de fusión con un aparato DSC823e de Mettler-Toledo (indicado mediante p.f.<sup>a</sup>). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. Los valores son valores pico.
- 10 Para varios compuestos, se obtuvieron los puntos de fusión con un aparato de punto de fusión de Büchi B-540 o B-545 en tubos capilares abiertos (indicado mediante p.f.<sup>b</sup>). El medio de calentamiento era un bloque de metal. Se observó visualmente la fusión de la mezcla mediante una lente de aumento y un gran contraste luminoso. Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de o bien 3 o bien 10°C/minuto. La temperatura máxima fue de 300°C.
- 15 Para varios compuestos, se obtuvieron los puntos de fusión (indicado mediante p.f.<sup>c</sup>) con un banco caliente de Kofler, que consiste en una placa calentada con gradiente de temperatura lineal, un indicador móvil y una escala de temperatura en grados centígrados.

Se obtuvieron los datos con incertidumbres experimentales que se asocian comúnmente con este método analítico.

- 20 Tabla 2: Datos analíticos- tiempo de retención ( $R_t$  en minutos del componente principal), ( $MH^+$ ) pico (de la base libre), procedimiento de CL-EM, puntos de fusión (p.f. se define como punto de fusión) y formas de sal.

n.º de comp.	$R_t$	(MH) <sup>+</sup>	Procedimiento de CL-EM	p.f. (°C) y formas de sal
3	1,40	572	3	
13	1,42	587	3	
176	1,48	574	3	
122	0,46	532	5	
97	2,04	501	3	
94	1,85	515	3	
102	1,90	530	3	
98	1,99	517	3	
157	1,05	514	4	
71	0,95	528	4	
125	0,85	543	4	
166	1,04	530	4	
172	1,04	528	4	
69	0,95	542	4	
64	1,46	558	3	
126	1,33	573	3	
177	1,44	560	3	
139	1,30	557	3	
115	1,30	504	3	
178	1,49	544	3	
96	2,17	515	3	
117	1,54	564	3	
169	1,46	544	3	
93	1,97	529	3	
103	1,89	544	3	
91	2,29	565	3	

ES 2 424 982 T3

87	1,98	489	3	
89	1,92	505	3	
99	2,01	531	3	
90	2,03	503	3	
88	1,99	489	3	
6	1,78	515	3	
9	1,71	530	3	
5	1,87	489	3	
104	1,72	544	3	
92	1,80	529	3	
48				> 260°C (p.f. <sup>c</sup> )
116	1,35	532	3	
19				253,6-254,9 (p.f. <sup>b</sup> )
21				243,2-244,3 (p.f. <sup>b</sup> )
84	3,99	515	1	190 (p.f. <sup>c</sup> )
161	-	501		
7	1,93	515	3	
86	1,80	489	3	
175	1,23	473	3	
147	1,13	502	3	
83	1,28	487	3	
173	1,27	457	3	
78	1,15	471	3	
143	1,11	486	3	
113	1,08	447	3	
170	1,49	565	3	
76	1,44	579	3	
144	1,43	594	3	
2	4,59	445	2	202,8 (p.f. <sup>a</sup> )
159	1,50	535	3	
63	1,31	549	3	
137	1,39	564	3	
110	1,31	525	3	
174	1,43	551	3	
79	1,50	565	3	
50	1,34	580	3	
1	5,78	471	1	286,3 (p.f. <sup>a</sup> )
183	1,69	461	3	
14	4,74	503	1	245,7 (p.f. <sup>a</sup> )
4	4,55	488	1	305,2 (p.f. <sup>a</sup> )

ES 2 424 982 T3

77	1,39	572	3	
82	1,22	457	3	
68	1,36	542	3	
135	1,23	557	3	
145	1,25	587	3	
153	1,16	500	3	
61	1,27	514	3	
128	1,13	529	3	
179	1,40	572	3	
141	1,30	601	3	
16	1,40	542	3	
72	1,30	556	3	
136	1,30	571	3	
10	1,30	532	3	
180	1,29	487	3	
81	1,22	501	3	
146	1,21	516	3	
80	1,33	586	3	
164	1,40	544	3	
70	1,26	558	3	
130	1,24	573	3	
155	1,50	521	3	
60	1,42	535	3	
129	1,31	550	3	
121	1,46	511	3	
142	1,21	559	3	
75	1,32	544	3	
120	1,29	463	3	
85	4,75	502	1	289,3 (p.f. <sup>a</sup> )
148	5,60	517	1	281,6 (p.f. <sup>a</sup> )
11	4,82	478	1	187,3 (p.f. <sup>a</sup> )
160	1,30	443	3	
134	1,12	472	3	
114	1,24	433	3	
154	1,42	528	3	
108	1,37	518	3	
151	1,26	514	3	
65	1,22	528	3	
131	1,21	543	3	
111	1,17	504	3	



ES 2 424 982 T3

112	1,55	555	3	
152	1,41	558	3	
163	1,81	592	3	
74	1,81	606	3	
165	1,36	530	3	
118	1,28	477	3	
156	1,35	487	3	
66	1,23	501	3	
133	1,23	516	3	
158	1,67	473	6	
62	1,37	487	3	
132	1,22	502	3	
109	1,33	463	3	
106	1,17	490	3	
162	1,41	503	3	
67	1,42	517	3	
127	1,27	532	3	
107	1,39	493	3	
138	1,76	621	3	
105	1,42	548	3	
171	1,42	517	3	
140	1,30	546	3	
167	1,82	606	3	
73	1,32	531	3	
181	1,40	498	3	
119	1,53	541	3	
15	1,87	471	3	
101	1,80	445	3	
95	1,75	485	3	
20	1,78	500	3	
27	1,78	487	3	
182	1,69	445	3	
18	2,10	521	3	
51	2,20	420	3	
123	1,84	434	3	
195	1,83	449	3	
52	2,14	436	3	
188	1,82	410	3	
189	2,38	470	3	
43	1,93	485	3	

ES 2 424 982 T3

100	1,84	459	3	
53	1,78	386	3	
124	1,65	400	3	
196	1,66	415	3	
45	1,75	402	3	
187	1,58	376	3	
185	2,10	436	3	
149	2,03	499	3	
54	1,46	386	3	
193	1,62	415	3	
55	1,40	402	3	
190	1,49	360	3	
186	7,51	394	2	
184	6,29	360	2	
23	5,93	446	1	282,8 (p.f. <sup>a</sup> )
49	1,95	471	3	
12	1,87	485	3	
194	1,73	500	3	
56	1,82	487	3	
191	1,43	376	3	
192	1,95	436	3	
17	4,44	504	1	
57	1,81	386	3	
58	1,91	458	3	
168	4,87	488	1	
32	1,75	499	3	
34	1,31	512	3	
44	1,78	487	3	
8	4,48	436	1	
150	5,69	446	1	.HCl
59	2,22	511	3	
39	1,36	500	3	
38	1,39	526	3	
37	1,81	513	3	
35	1,72	457	3	
26	1,86	499	3	
25	1,40	512	3	
47	1,35	526	3	
41	2,27	511	3	
46	1,84	513	3	

42	1,30	500	3	
40	1,76	487	3	
24	1,81	457	3	
22	1,34	485	3	
28	1,37	498	3	
36	1,57	497	3	
29	1,38	499	3	
33	1,37	473	3	
30	1,32	443	3	
31	1,11	486	3	

### C. Ejemplo farmacológico

#### C1. Obtención de perfiles de cinasas

5 Se evaluó la inhibición *in vitro* de un panel de cinasas usando o bien el ensayo de proximidad de centelleo (SPA) tal como se describe por Cook, N.D. *et al.*, *Advances in Experimental Medicine and Biology* (1991), 36; págs. 525-528. Los resultados se facilitan en la tabla 3.

10 En la tecnología SPA, se mide la actividad de la cinasa de interés usando un sustrato biotinilado apropiado que se incuba con la proteína cinasa mencionada anteriormente en presencia de ATP radiomarcado (con <sup>33</sup>P). Posteriormente, se mide la fosforilación (<sup>33</sup>P) del sustrato a través de la unión del sustrato fosforilado a perlas recubiertas con estreptavidina que se basan en el agente de centelleo poli(viniltolueno) (perlas de PVT). Se detecta la intensidad de centelleo mediante técnicas de obtención de imágenes en el aparato LEADseeker.

15 *Descripción detallada*

Se diluyen previamente todas las cinasas a una concentración de trabajo 10x antes de la adición al ensayo. La composición del tampón de dilución para cada cinasa se detalla a continuación.

20 *C1.1 PLK-4 humana*

25 En un volumen de reacción final de 30  $\mu$ l, se incuba PLK4 (h) (19  $\mu$ g/ml) con Hepes 50 mM pH 8,0, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 50 mM, NaF 1 mM, DTT 1 mM, 10  $\mu$ M de péptido biotina-RPRGQRDSSYYWE-OH, ATP 1  $\mu$ M y [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP] 2 nM (6,0  $\mu$ Ci/ml). Tras una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente, se para la reacción mediante la adición de 40  $\mu$ l de disolución de parada que contiene EDTA 8,7 mM, BSA al 0,17%, Triton X-100 al 0,17%, perlas SPA 1,7 mg/ml (GE-healthcare). Se centrifuga la placa y se lee para la obtención de imágenes de centelleo en el aparato LEADseeker.

30 *C1.2 Aurora-B humana*

35 En un volumen de reacción final de 30  $\mu$ l, se incuba Aurora B (h) (0,5  $\mu$ g/ml) con Hepes 60 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, MnCl<sub>2</sub> 3 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 3 mM, PEG 0,05 mg/ml, DTT 2 mM, biotina-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGOH 3  $\mu$ M, ATP 0,5  $\mu$ M y [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP] 2,2 nM (6,8  $\mu$ Ci/ml). Tras una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente, se para la reacción mediante la adición de 40  $\mu$ l de disolución de parada que contiene EDTA 8,7 mM, BSA al 0,17%, Triton X-100 al 0,17%, perlas SPA 5 mg/ml (GE-healthcare). Se centrifuga la placa y se lee para la obtención de imágenes de centelleo en el aparato LEADseeker.

40 *C1.3 GSK-3 $\alpha$  humana*

45 En un volumen de reacción final de 30  $\mu$ l, se incuba GSK3 $\alpha$  (h) (1  $\mu$ g/ml) con Tris 25 mM pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 1 mM, péptido biotina-KRREILSRPSYR-OH 1  $\mu$ M, ATP 1  $\mu$ M y [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP] 2 nM (6,0  $\mu$ Ci/ml). Tras una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente, se para la reacción mediante la adición de 40  $\mu$ l de disolución de parada que contiene EDTA 8,7 mM, BSA al 0,17%, Triton X-100 al 0,17%, perlas SPA 6,25 mg/ml (GE-healthcare). Se centrifuga la placa y se lee para la obtención de imágenes de centelleo en el aparato LEADseeker.

*C1.4 CDK1/ciclina B humana*

En un volumen de reacción final de 10  $\mu$ l, se incuba CDK1/ciclina B (h) (0,2  $\mu$ g/ml) con Hepes 50 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub>

10 mM, EGTA 1 mM, Brij-35 al 0,01%, péptido 12 Z'lyte Ser/Thr 2  $\mu$ M y ATP 10  $\mu$ M (ensayo FRET de Invitrogen). Tras una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente, se para la reacción mediante la adición de 5  $\mu$ l de reactivo de desarrollo que contiene mezcla de proteasa. Tras 60 minutos a temperatura ambiente, se para la reacción de desarrollo añadiendo 5  $\mu$ l de disolución de parada. Entonces se lee la placa en un lector de placas de fluorescencia con excitación: 390 nm y emisión dual: 460 y 538 nm. Se determina la razón de emisión con la fórmula = intensidad de la señal de emisión a 460 nm/ intensidad de la señal de emisión a 538 nm.

*C1.5 CDK4/ciclina D1 humana*

10 En un volumen de reacción final de 30  $\mu$ l, se incuba CDK4/ciclina D1 (h) (2,5  $\mu$ g/ml) con Hepes 50 mM pH 7,5, NaF 8 mM, MgCl<sub>2</sub> 20 mM, DTT 1 mM, 40  $\mu$ g/ml de sustrato GST-pRb, [<sup>33</sup>P-ATP] 2 nM (6,0  $\mu$ Ci/ml). Tras una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente, se para la reacción mediante la adición de 40  $\mu$ l de disolución de parada que contiene EDTA 8,7 mM, Triton X-100 al 0,17%, perlas de glutatión SPA 25 mg/ml (GE-healthcare). Se centrifuga la placa y se lee en un analizador de centelleo TopCount.

*C1.6 PLK1 humana*

20 En un volumen de reacción final de 30  $\mu$ l, se incuba PLK1 T210D (h) (0,125  $\mu$ g/ml) con Hepes 50 mM pH 8,0, MnCl<sub>2</sub> 2 mM, DTT 1 mM, 2  $\mu$ M de péptido biotina- ligador Tds-TRTDSLEESSEDESYEEVSQEEDSSEE, ATP 0,1  $\mu$ M y [<sup>33</sup>P-ATP] 2 nM (6,0  $\mu$ Ci/ml). Tras una incubación de 40 minutos a temperatura ambiente, se para la reacción mediante la adición de 40  $\mu$ l de disolución de parada que contiene EDTA 8,7 mM, BSA al 0,17%, Triton X-100 al 0,17%, perlas SPA 25 mg/ml (GE-healthcare). Se centrifuga la placa y se lee para la obtención de imágenes de centelleo en el aparato LEADseeker.

*C1.7 PLK2 humana*

30 En un volumen de reacción final de 30  $\mu$ l, se incuba PLK2 (h) (30  $\mu$ g/ml) con Hepes 50 mM pH 8,0, MnCl<sub>2</sub> 2 mM, DTT 1 mM, 2  $\mu$ M de péptido biotina- ligador Tds-TRTDSLEESSEDESYEEVSQEEDSSEE, ATP 0,1  $\mu$ M y [<sup>33</sup>P-ATP] 2 nM (6,0  $\mu$ Ci/ml). Tras una incubación de 20 minutos a temperatura ambiente, se para la reacción mediante la adición de 40  $\mu$ l de disolución de parada que contiene EDTA 8,7 mM, BSA al 0,17%, Triton X-100 al 0,17%, perlas SPA 25 mg/ml (GE-healthcare). Se centrifuga la placa y se lee para la obtención de imágenes de centelleo en el aparato LEADseeker.

*C1.8 PLK3 humana*

35 En un volumen de reacción final de 30  $\mu$ l, se incuba PLK3 (h) (30  $\mu$ g/ml) con Hepes 50 mM pH 8,0, MnCl<sub>2</sub> 2 mM, DTT 1 mM, 2  $\mu$ M de péptido biotina- ligador Tds-TRTDSLEESSEDESYEEVSQEEDSSEE, ATP 0,1  $\mu$ M y [<sup>33</sup>P-ATP] 2 nM (6,0  $\mu$ Ci/ml). Tras una incubación de 20 minutos a temperatura ambiente, se para la reacción mediante la adición de 40  $\mu$ l de disolución de parada que contiene EDTA 8,7 mM, BSA al 0,17%, Triton X-100 al 0,17%, perlas SPA 25 mg/ml (GE-healthcare). Se centrifuga la placa y se lee para la obtención de imágenes de centelleo en el aparato LEADseeker.

Tabla 3: Efecto del compuesto sobre la actividad cinasa

n.º de comp.	pCI50 de AuroraB	pCI50 de PLK4	pCI50 de PLK1	pCI50 de PLK2	pCI50 de PLK3	pCI50 de CDK1	pCI50 de CDK4	pCI50 de GSK3b
3	5,81	7,06	<5	<5	<5	<5	<5	<5
13	5,38	6,31	<5	<5	<5	<5	<5	<5
176	n.d.	<5	<5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
122	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
97	n.d.	5,86	<5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
94	<5	5,58	<5	<5	<5	<5	5,44	5,53
102	<5	6,1	<5	<5	<5	5,59	5,09	6,62
98	n.d.	5,74	<5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
157	5,02	5,97	<5	<5	5,02	<5	<5	5,18
71	<5	5,77	<5	<5	<5	5,01	<5	<5
125	<5	6,16	<5	<5	<5	<5	<5	<5
166	n.d.	5,45	<5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

ES 2 424 982 T3

172	n.d.	5,27	<5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
69	n.d.	5,8	<5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
64	5,13	5,92	<5	<5	<5	<5	<5	<5
126	5,06	6,09	<5	<5	<5	<5	<5	<5
177	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
139	<5	5,66	<5	<5	<5	<5	<5	<5
115	<5	5,87	<5	<5	<5	<5	<5	<5
178	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
96	<5	6,4	<5	<5	<5	<5	<5	5,55
117	<5	5,65	<5	<5	<5	<5	<5	6
169	<5	5,41	<5	<5	<5	<5	<5	<5
93	<5	5,95	<5	<5	<5	<5	5,13	5,33
103	<5	5,96	<5	<5	<5	<5	<5	5,81
91	<5	5,85	<5	<5	<5	<5	<5	5,57
87	<5	6,39	<5	<5	<5	5,15	5,9	6,67
89	<5	6,28	<5	<5	<5	<5	5,44	6,23
99	<5	5,44	<5	<5	<5	<5	<5	6,38
90	<5	6,19	<5	<5	<5	5,33	5,78	6,38
88	5,19	6,35	<5	<5	<5	5,32	5,85	6,71
6	5,78	6,5	<5	<5	<5	6,71	6,25	6,13
9	<5	6,38	<5	<5	<5	<5	5,1	5,84
5	<5	6,79	<5	<5	<5	<5	5,89	6,87
104	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
92	<5	6,4	<5	<5	<5	5,99	6,05	5,88
48	<5	6,18	<5	<5	<5	<5	<5	5,04
116	<5	5,83	<5	<5	<5	<5	<5	<5
19	<5	5,92	<5	<5	<5	7,25	5,9	7,43
21	<5	5,37	<5	<5	<5	6,98	5,89	7,78
84	5,15	5,27	<5	<5	<5	<5	5,14	5,81
161	5,21	5,8	<5	<5	<5	5,29	<5	6,74
7	5,2	6,5	<5	<5	<5	5,46	5,19	6,43
86	4,98	6,68	<5	<5	<5	<5	6,31	7,16
175	<5	5,07	<5	<5	<5	<5	<5	<5
147	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
83	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
173	<5	5,21	<5	<5	<5	<5	<5	<5
78	<5	5,31	<5	<5	<5	<5	<5	<5
143	<5	5,45	<5	<5	<5	<5	<5	<5,52
113	<5	5,93	<5	<5	<5	<5	<5	<5
170	5,28	5,41	<5	<5	<5	<5	<5	<5

ES 2 424 982 T3

76	5,26	5,49	<5	<5	<5	<5	<5	<5
144	5,1	5,38	<5	<5	<5	<5	<5	<5
2	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
159	5,24	5,83	<5	<5	<5	<5	<5	5,2
63	<5	5,95	<5	<5	<5	<5	<5	5,72
137	<5	5,68	<5	<5	<5	<5	<5	5,53
110	5,59	6,12	<5	<5	<5	<5	<5	5,19
174	5,06	~5,16	<5	<5	<5	<5	<5	5,32
79	<5	5,28	<5	<5	<5	<5	<5	6,08
50	<5	5,03	<5	<5	<5	<5	<5	5,29
1	5,36	7,32	<5	<5	<5	5,38	5,67	6,14
183	5,24	6,11	<5	<5	<5	<5	5,48	6,51
14	<5	5,87	<5	<5	<5	<5,52	<5	5,31
4	<5	5,62	<5	<5	<5	<5	5,72	5,44
77	<5	5,32	<5	<5	<5	<5	<5	5,42
82	<5	5,2	<5	<5	<5	<5	<5	<5
68	<5	5,81	<5	<5	<5	<5	<5	5,23
135	<5	5,76	<5	<5	<5	<5	<5	5,36
145	<5	5,36	<5	<5	<5	<5	<5	<5
153	<5	6,11	<5	<5	<5	5,55	<5	5,49
61	5,08	6,14	<5	<5	<5	<5	5,13	5,12
128	<5	5,99	<5	<5	<5	5,86	<5	5,71
179	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
141	<5	5,52	<5	<5	<5	<5	<5	<5
16	<5	6,21	<5	<5	<5	<5	<5	<5
72	<5	5,63	<5	<5	<5	<5	<5	<5
136	<5	5,74	<5	<5	<5	<5	<5	5,17
10	5,03	6,29	<5	<5	<5	<5	<5	~5
180	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
81	<5	5,26	<5	<5	<5	<5	<5	<5
146	<5	5,17	<5	<5	<5	<5	<5	<5
80	<5	5,27	<5	<5	<5	<5	<5	<5
164	<5	5,58	<5	<5	<5	<5	<5	<5
70	5,22	5,8	<5	<5	<5	<5	<5	<5
130	5,2	5,91	<5	<5	<5	5,11	<5	5,27
155	<5	6,08	<5	<5	<5	<5	<5	5,63
60	5,2	6,27	<5	<5	<5	<5	<5	5,56
129	<5	5,95	<5	<5	<5,52	5,38	<5	6,31
121	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
142	<5	5,48	<5	<5	<5	5,07	<5	<5

ES 2 424 982 T3

75	<5	5,51	<5	<5	<5	<5	<5	<5
120	<5	5,15	<5	<5	<5	<5	<5	<5
85	<5	5,23	<5	<5	<5	<5	5	5,53
148	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
11	<5	6,03	<5	<5	<5	<5	<5	5,68
160	<5	5,81	<5	<5,52	5,03	<5	<5	5,26
134	<5	5,79	<5	5,54	<5	5,32	<5	5,88
114	5,15	5,92	<5	~5,52	<5	<5	<5	5,55
154	<5	6,09	<5	<5,52	<5	<5	<5	<5
108	5,22	6,22	<5	<5,52	<5	<5	<5	5,18
151	<5	6,19	<5	<5,52	<5	<5	<5	<5
65	<5	5,91	<5	<5	<5	<5	<5	5,49
131	<5	5,9	<5	<5	<5	<5	<5	5,36
111	<5	6,09	<5	<5,52	<5	<5	<5	<5
112	5,48	6,04	<5	<5	<5	<5	<5	5,41
152	5,1	6,16	<5	<5	<5	<5	<5	5,29
163	<5	5,61	<5	<5	<5	<5	<5	<5
74	<5	5,53	<5	<5	<5	<5	<5	<5
165	<5	5,55	<5	<5	<5	<5	<5	<5
118	5,18	5,49	<5	<5,52	<5	<5	<5	<5
156	<5	6,04	<5	<5,52	5,07	<5	<5	<5
66	<5	5,87	<5	<5,52	<5	<5	<5	5,97
133	<5	5,82	<5	<5,52	<5	<5	<5	5,52
158	<5	5,94	<5	<5,52	5,15	5,06	<5	<5
62	<5	6,06	<5	<5	5,01	<5	<5	5,72
132	<5	5,85	<5	<5,52	<5	<5	<5	5,7
109	5,13	6,13	<5	<5	<5	<5	<5	5,32
106	5,12	6,3	<5	<5	<5	5,19	<5	5,25
162	5,18	5,69	<5	<5,52	<5	<5	<5	5,08
67	5,29	5,82	<5	<5,52	<5	<5	<5	5,51
127	5,7	6,09	<5	<5	<5	<5	<5	5,3
107	5,69	6,23	<5	<5	<5	<5	<5	5,2
138	<5	5,67	<5	<5,52	<5	<5	<5	<5
105	5,32	6,35	<5	<5,52	<5	<5	<5	<5
171	<5	5,3	<5	<5	<5	<5	<5	<5
140	<5	5,57	<5	<5	<5	<5	<5	5,13
167	<5	5,45	<5	<5	<5	<5	<5	<5
73	<5	5,59	<5	<5	<5	<5	<5	<5
181	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
119	<5	5,41	<5	<5	<5	<5	<5	5,22

ES 2 424 982 T3

15	5,53	6,24	<5	<5	<5	<5	5,35	6,43
101	<5	5,74	<5	<5	<5	<5	5,59	6,74
95	<5	5,18	<5	<5	<5	5,14	5,89	5,43
20	<5	5,28	<5	<5	<5	<5	<5	5,22
27	<5	6,96	<5	<5	<5	5,72	5,75	6,85
182	<5	6,16	<5	<5	<5	5,12	5,22	6,18
18	<5	6,19	<5	<5	<5	<5	<5	6,41
51	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
123	<5	5,09	<5	<5	<5	5,72	5,87	5,56
195	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
52	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
188	<5	5,68	<5	<5	<5	5,04	<5	5,18
189	<5	<5	<5	<5	<5	5,25	5,24	5,16
43	<5	6,44	<5	<5	<5	6,37	6,37	6,73
100	<5	5,94	<5	<5	<5	6,82	6,7	7,12
53	<5	<5	<5	<5	<5	n.d.	<5	6,9
124	<5	5,06	<5	<5	<5	6,43	5,77	6,34
196	<5	<5	<5	<5	<5	<5	5,21	5,97
45	<5	6,38	<5	<5	<5	7,15	6,03	7,14
187	<5	5,97	<5	<5	<5	6,19	5,92	7,27
185	<5	6,1	<5	<5	<5	5,32	<5	7,56
149	4,96	6,09	<5	<5	<5	8,44	7,14	6,93
54	<5	<5	<5	<5	<5	<5	5,13	<5
193	<5	<5	<5	<5	<5	<5	5,36	5,49
55	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
190	<5	<5	<5	<5	<5	5,19	<5	5,89
186	<5	5,99	<5	<5	<5	<5	<5	<5
184	<5	6,11	<5	<5	<5	6,4	5,93	6,99
23	<5	7,13	<5	<5	<5	<5	<5	6,71
49	<5	5,23	<5	<5	<5	<5	<5	<5
12	5,64	6,31	<5	<5	<5	<5	5,8	~4,98
194	<5	5,95	<5	<5	<5	<5	5,77	5,22
56	<5	~5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
191	<5	<5	<5	<5	<5	<5	5,13	5,1
192	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
17	<5	5,57	<5	<5	<5	5,09	<5	6,07
57	<5	<5	<5	<5	<6	<5	<5	<5
58	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
168	5,59	5,45	<5	<5	<5	5,09	5,67	5,84
32	<5	6,75	<5	<5	<5	6,26	5,48	6,73



34	<5	6,73	<5	<5	<5	5,91	5,06	6,28
44	<5	6,39	<5	<5	<5	6,37	5,44	6,78
8	5,33	6,44	<5	5,44	5,33	<5	n.d.	6,51
150	<5	6,08	<5	<5	<5	5,23	n.d.	7
59	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
39	<5	6,55	<5	<5	<5	5,84	5,95	6,44
38	<5	6,58	<5	<5	<5,52	5,78	5,46	6,73
37	5,31	6,61	<5	<5	<5	5,27	<5	6,17
35	<5	6,69	<5	<5	<5	6,54	5,87	6,69
26	<5	7,01	<5	<5	<5	<5	<5	7,17
25	<5	7,03	<5	<5	<5	<5	<5	7,09
47	<5	6,19	<5	<5	<6	5,7	5,92	6,4
41	<5	6,46	<5	<5	<5	<5	5,25	6,58
46	<5	6,37	<5	<5	<5	<5	5,24	6,69
42	<5	6,45	<5	<5	<5,52	~5,87	6,34	6,48
40	<5	6,54	<5	<5	<5	5,51	5,79	6,79
24	<5	7,11	<5	<5	<5	<5	5,37	7,06
22	4,99	7,16	<5	<5	<5	6,6	5,56	7,51
28	<5	6,91	<5	<5	<5	6,22	5,78	6,95
36	5,09	6,66	<5	<5	<5	6,34	5,92	6,89
29	<5	6,79	<5	<5	<5	6,17	5,91	6,95
33	5,08	6,75	<5	<5	<5	6,27	5,9	6,84
30	<5	6,79	<5	<5	<5	6,57	6,05	7,62
31	<5	6,78	<5	<5	<5	6,03	6	6,96

n.d.: no determinado

C.2. Ensayo de proliferación celular

- 5 Se sometieron a prueba las propiedades funcionales *in vivo* de estos compuestos en ensayos de proliferación celular en un panel de líneas celulares diferentes en presencia de suero FCS al 10% (37°C y CO<sub>2</sub> al 5% (v/v)). En una primera etapa, se sembraron estas células y se incubaron durante 24 horas en ausencia de compuesto. En la segunda etapa, se incubaron las células durante 72 horas con los compuestos que iban a someterse a prueba durante 72 horas. Finalmente, se evaluó el número de células viables en un ensayo de viabilidad celular azul de Alamar convencional. Los resultados se muestran en la tabla 4.

*Descripción detallada*

- 15 Se evaluó el número de células viables mediante incubación durante o bien 4 h (HCT-116, H1299) o bien 6 h (U87-MG) o bien 24 h (A2780, MDA-MB-231) con azul de Alamar (resazurina 9 µg/ml, ferrocianuro de K 90 µM, ferrocianuro de K 90 µM) y se cuantificó el producto fluorescente convertido en un lector de placas de fluorescencia (544 nm / 590 nm). Se calcula el efecto de los compuestos con respecto a en las células control.

Tabla 4

n.º de comp.	A2780	HCT-116	H1299	MDA/ MB231	U87-MG
3	n.d.	<5	<5	<5	n.d.
13	n.d.	<5	<5	<5	n.d.
176	<5	<5	<5	<5	<5

ES 2 424 982 T3

122	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
97	n.d.	<5	n.d.	n.d.	<5
94	<5	5,04	5,09	<5	<5
102	5,19	5,89	5,94	5,18	5,51
98	5,26	<5	n.d.	<5	<5
157	5,19	5,19	5,29	<5	<5
71	n.d.	5,29	<5	5,17	n.d.
125	n.d.	<5	<5	<5	n.d.
166	<5	<5	n.d.	<5	<5,52
172	<5	<5	n.d.	<5	5,32
69	<5	<5	5,58	<5	5,25
64	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
126	5,27	5,06	<5	<5	<5
177	<5	<5	<5	<5	<5
139	5,13	5,13	<5	<5	5,68
115	<5	<5	<5	<5	<5
178	<5	<5	<5	<5	5,05
96	5,19	5,27	<5	<5	5,38
117	5,22	5,37	5,12	<5	5,41
169	<5	<5	<5	<5	<5
93	5,14	5,44	<5	5	<5
103	<5	<5	<5	<5	<5
91	<5	5,21	<5	<5	<5
87	5,06	5,42	<5	5,09	5,21
89	5,17	5,36	<5	<5	<5
99	5,11	5,16	<5	<5	5,16
90	5,22	5,77	5,06	5,27	5,34
88	5,47	5,79	5,09	5,17	5,45
6	6,71	6,98	6,42	6,44	6,24
9	<5	5,11	<5	<5	5,81
5	<5	5,76	<5	<5	<5
104	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
92	6,28	6,51	6,08	5,6	6,75
48	<5	<5	<5	<5	<5
116	<5	5,39	<5	<5	5,24
19	5,84	6,14	n.d.	5,21	5,97
21	5,12	5,64	n.d.	<5	5,55
84	<5	<5	<5	<5	5,03
161	5,01	5,33	5	<5	<5
7	<5	5,22	<5	<5	5,36

ES 2 424 982 T3

86	<5	<5	<5	<5	<5
175	<5	<5	<5	<5	<5
147	<5	<5	<5	<5	<5
83	<5	<5	<5	<5	<5
173	<5	<5	<5	<5	<5
78	<5	<5	<5	5,12	5,15
143	<5	<5	n.d.	n.d.	<5
113	<5	<5	<5	<5	<5
170	5,38	<5	n.d.	n.d.	5,28
76	<5	<5	<5	5,17	5,14
144	<5	<5	<5	<5	5,03
2	n.d.	<5	n.d.	n.d.	<5
159	5,57	<5	n.d.	n.d.	5,16
63	5,57	<5	n.d.	n.d.	5,23
137	5,41	<5	n.d.	n.d.	5,1
110	5,26	<5	n.d.	n.d.	5,07
174	5,78	<5	n.d.	n.d.	<5
79	5,32	<5	n.d.	n.d.	5,12
50	<5	<5	n.d.	n.d.	<5
1	5,63	5,42	5,16	<5	5,17
183	5,04	5,29	n.d.	<5	5,04
14	<5	5,23	<5	<5	<5
4	<5	5,28	<5	<5	<5
77	<5	<5	<5	<5	<5
82	<5	<5	<5	<5	<5
68	<5	5,09	<5	<5	5,12
135	<5	<5	<5	<5	5,01
145	<5	<5	<5	<5	<5
153	<5	5,26	<5	<5	5,24
61	5,2	5,1	<5	<5	5,25
128	<5	<5	<5	<5	5,1
179	<5	<5	<5	<5	<5
141	5,05	5,64	<5	<5	5,23
16	5,02	<5	<5	<5	5,09
72	<5	5,47	<5	<5	5,21
136	5,63	6,45	5,52	<5	5,77
10	<5	<5	<5	<5	<5
180	<5	<5	<5	<5	<5
81	<5	<5	<5	<5	<5
146	<5	<5	<5	<5	<5

ES 2 424 982 T3

80	<5	<5	<5	<5	<5
164	<5	<5	<5	<5	5,68
70	<5	<5	<5	<5	5,04
130	<5	<5	<5	<5	<5
155	<5	<5	<5	<5	<5
60	5,12	5,8	<5	<5	5,59
129	<5	5,07	<5	<5	5,31
121	5	5,72	5,22	5,11	5,14
142	<5	<5	<5	<5	5,25
75	<5	5,14	<5	<5	5,29
120	<5	<5	<5	<5	<5
85	<5	5,32	5,23	<5	<5
148	<5	6,5	<5	<5	5,33
11	<5	<5	<5	<5	<5
160	<5	<5	<5	<5	<5
134	<5	5,28	<5	<5	<5
114	<5	<5	<5	<5	<5
154	<5	<5	<5	<5	<5
108	<5	5,08	<5	<5	5,05
151	<5	5,45	<5	<5	5,12
65	<5	<5	<5	<5	5,14
131	<5	5,28	<5	<5	<5
111	<5	<5	<5	<5	<5
112	<5	<5	<5	<5	<5
152	<5	<5	<5	<5	<5
163	5,18	5,38	<5	<5	5,16
74	5,52	5,33	<5	5,23	5,4
165	<5	5,25	<5	<5	5,21
118	<5	<5	<5	<5	<5
156	<5	<5	<5	<5	<5
66	5,2	5,99	<5	5,08	5,54
133	<5	5,71	<5	<5	5,05
158	<5	<5	<5	<5	<5
62	5,23	5,56	<5	5,04	5,16
132	<5	5,23	<5	<5	5,06
109	<5	5,57	<5	<5	5,25
106	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
162	<5	<5	<5	<5	<5
67	<5	<5	<5	<5	<5
127	<5	5,19	<5	<5	<5

ES 2 424 982 T3

107	<5	5,36	<5	<5	5,05
138	5,26	5,51	5	5,23	5,49
105	<5	<5	<5	<5	<5
171	<5	5,18	<5	<5	5,21
140	<5	5,81	<5	<5	5,39
167	5,56	5,65	<5	5,19	5,43
73	<5	5,51	<5	<5	5,29
181	<5	5,31	<5	<5	5,04
119	<5	5,64	<5	<5	5,06
15	5,15	5,08	<5	<5	5,1
101	5,33	5,57	5,18	5,09	5,3
95	<5	<5	<5	<5	<5
20	<5	<5	<5	<5,52	<5
27	6,18	6,05	5,53	5,42	5,27
182	<5	<5	<5	<5	<5
18	5,03	5,17	<5	<5	5,17
51	<5	<5	<5	<5	<5
123	<5	<5	<5	<5	<5
195	<5	<5	<5	<5	<5
52	<5	<5	<5	<5	<5
188	<5	<5	<5	<5	<5
189	<5	<5	<5	<5	<5
43	5,6	5,75	<5	5,25	<5
100	5,52	6,14	5,53	5,46	6,22
53	<5	5,06	<5	<5	5,18
124	<5	5,54	<5	<5	5,22
196	<5	<5	<5	<5	<5
45	5,78	6,53	5,93	5,17	6,04
187	5,26	5,87	5,21	5,1	<5
185	<5	5,16	5,58	<5	5,17
149	6,61	6,93	6,08	6,3	6,6
54	<5	<5	<5	<5	<5
193	<5	<5	<5	<5	<5
55	<5	<5	<5	<5	<5
190	<5	<5	<5	<5	<5
186	<5	<5	<5	<5	<5
184	5,3	5,27	5,01	<5	<5
23	<5	<5	<5	<5	<5
49	5,39	<5	<5	<5	5,76
12	5,76	5,42	5,8	5,03	6,02

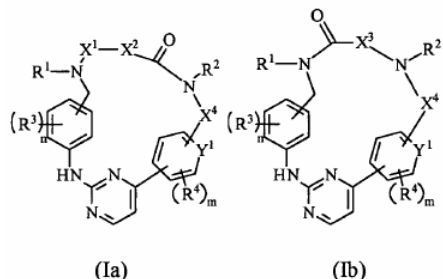
ES 2 424 982 T3

194	<5	<5	<5	<5	<5
56	<5	<5	<5	<5	<5
191	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
192	<5	<5	<5	<5	<5
17	<5	<5	<5	<5	<5
57	<5	<5	<5	<5	<5
58	<5	<5	<5	<5	<5
168	<5	<5	<5	<5	5,17
32	<5	5,29	<5	<5	<5
34	<5	5,23	5,21	<5	5,06
44	5,22	5,74	<5	<5	5,72
8	<5	5,1	<5	<5	<5
150	<5	5,37	<5	<5	<5
59	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
39	5,68	5,91	<5	5,17	5,97
38	5,57	5,91	<5	5,2	6
37	<5	<5	<5	<5	<5
35	5,47	5,88	<5	<5	5,84
26	5,38	5,66	5,61	5,09	<5
25	5,35	5,43	5,48	<5	<5
47	5,43	5,61	5,02	5,29	5,15
41	<5	5,41	<5	<5	5,64
46	5,26	5,65	<5	<5	<5
42	5,84	6,02	5,47	5,72	5,74
40	5,33	5,66	<5	<5	5,64
24	5,23	5,42	<5	<5	5,37
22	6,36	6,76	5,56	5,77	6,63
28	6,26	6,44	5,65	5,79	6,8
36	6,26	6,43	5,47	5,74	6,55
29	6,15	6,19	5,42	5,68	6,34
33	6,65	6,9	5,96	6,08	7,29
30	6,76	6,97	6,72	6,59	6,84
31	5,3	5,99	5,75	5,81	5,65

n.d.: no determinado

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (Ia) o (Ib),



5

forma de N-óxido, sal de adición farmacéuticamente aceptable, amina cuaternaria, estereoisómero, tautómero, mezcla racémica, hidrato o solvato de los mismos, en las que:

10 n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 ó 4;

m es un número entero seleccionado de 1, 2 ó 3;

Y<sup>1</sup> representa CH o N,

15

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

X<sup>1</sup> representa -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-; en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxilo C<sub>1-6</sub>;

20

o X<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un Het<sup>1</sup>,

X<sup>2</sup> representa un enlace sencillo o -CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-; en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> y aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>;

25

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

X<sup>3</sup> representa un enlace sencillo o -CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-; en el que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxilo C<sub>1-6</sub>;

30

o R<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un Het<sup>2</sup>,

X<sup>4</sup> representa un enlace sencillo; -alquilen C<sub>1-6</sub>-; -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-; -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-alquilen C<sub>1-6</sub>- o -alquilen C<sub>1-6</sub>-O-; en el que cada -alquilen C<sub>1-6</sub>- en cualquiera de -alquilen C<sub>1-6</sub>-; -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-; -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-alquilen C<sub>1-6</sub>- o -alquilen C<sub>1-6</sub>-O- está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente cada uno del grupo que comprende hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> y arilo C<sub>6-10</sub>; en el que R<sup>14</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y en el que la parte izquierda del -alquilen C<sub>1-6</sub>-; -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-; -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-alquilen C<sub>1-6</sub>- o -alquilen C<sub>1-6</sub>-O- está unida al NR<sup>2</sup>, y en el que la parte derecha de los mismos está unida al anillo

35



40

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o se selecciona del grupo que comprende alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, aminocarbonilo, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>, Het<sup>3</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>3</sup>carbonilo, Het<sup>3</sup>carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>3</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxil C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>aminocarbonilo, cicloalquilamino C<sub>3-6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>3</sup>aminocarbonilo, alquilamino C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alcoxil C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo y aril C<sub>6-10</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente cada uno del grupo que comprende alquilo C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxil C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> y alcoxilo C<sub>1-6</sub>;

45

50

o dos R<sup>3</sup> forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de dioxolino;

R<sup>4</sup> es hidrógeno; halo; ciano; o se selecciona del grupo que comprende alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente cada uno de halo o hidroxilo; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; cicloalquiloxilo C<sub>3-6</sub> y Het<sup>4</sup>;

55

Het<sup>1</sup> y Het<sup>2</sup> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que comprende piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y azetidiniilo, estando dicho Het<sup>1</sup> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente cada uno de hidroxilo, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, halo, ciano, amino, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> o polihidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub>; y

Het<sup>3</sup> y Het<sup>4</sup> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que comprende morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y tetrahidro-piranilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

n es un número entero seleccionado de 1 ó 2; y

m es un número entero seleccionado de 1 ó 2;

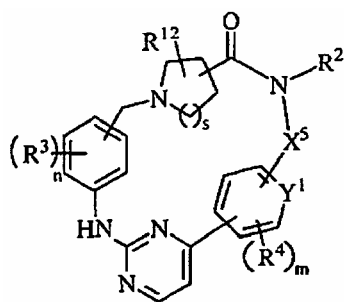
e Y<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>; X<sup>1</sup>; X<sup>2</sup>; R<sup>2</sup>; X<sup>3</sup>; X<sup>4</sup>; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el mismo significado que el definido en la reivindicación 1.

3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que Y<sup>1</sup> representa CH y n, m, R<sup>1</sup>; X<sup>1</sup>; X<sup>2</sup>; R<sup>2</sup>; X<sup>3</sup>; X<sup>4</sup>; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el mismo significado que el definido en la reivindicación 1 ó 2.

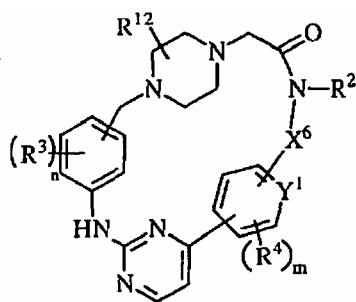
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que Y<sup>1</sup> representa N y n, m, R<sup>1</sup>; X<sup>1</sup>; X<sup>2</sup>; R<sup>2</sup>; X<sup>3</sup>; X<sup>4</sup>; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el mismo significado que el definido en la reivindicación 1 ó 2.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Het<sup>1</sup> y Het<sup>2</sup> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que comprende piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo, en el que dicho Het<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o si es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o hidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub>; e Y<sup>1</sup>, n, m, R<sup>1</sup>; X<sup>1</sup>; X<sup>2</sup>; R<sup>2</sup>; X<sup>3</sup>; X<sup>4</sup>; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el mismo significado que el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

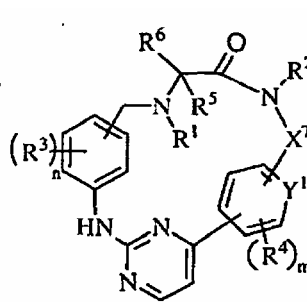
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que tiene una de las fórmulas estructurales (II), (III), (IV) o (V),



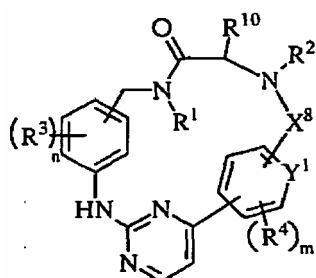
(II)



(III)



(IV)



(V)

en las que:

s es un número entero seleccionado de 1 ó 2;

R<sup>12</sup> se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, halo, ciano, amino, alquilo C<sub>1-4</sub>, halo-alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-



alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> o polihidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub>;

X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> y X<sup>8</sup> se seleccionan independientemente cada uno de un enlace sencillo o -alquilen C<sub>1-6</sub>-; -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-; -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-alquilen C<sub>1-6</sub>- o -alquilen C<sub>1-6</sub>-O-; en los que cada -alquilen C<sub>1-6</sub>- en cualquiera de -alquilen C<sub>1-6</sub>-; -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-; -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-alquilen C<sub>1-6</sub>- o -alquilen C<sub>1-6</sub>-O- está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente cada uno del grupo que comprende hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>; en los que R<sup>14</sup> se selecciona del grupo que comprende hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y en los que la parte izquierda del -alquilen C<sub>1-6</sub>-; -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-; -alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-alquilen C<sub>1-6</sub>- o -alquilen C<sub>1-6</sub>-O- está unida al

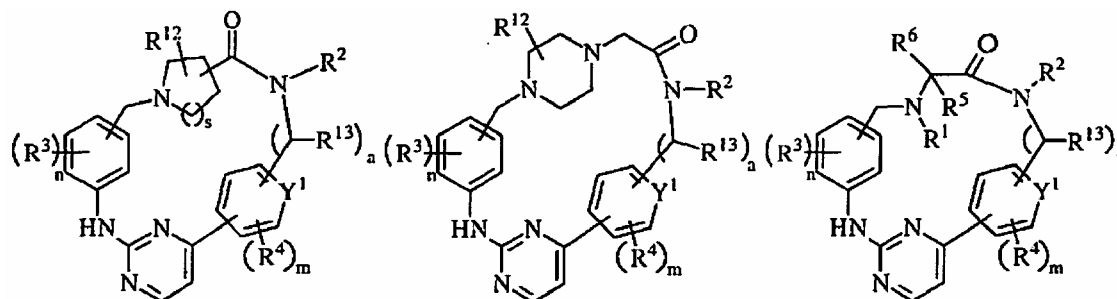


NR<sup>2</sup> y en los que la parte derecha de los mismos está unida al anillo

o N-R<sup>2</sup> y CHR<sup>10</sup> forman juntos un Het<sup>2</sup>, seleccionándose el Het<sup>2</sup> de piperidinilo o pirrolidinilo, y

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>10</sup>, Y<sup>1</sup>, n y m tienen el mismo significado que el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

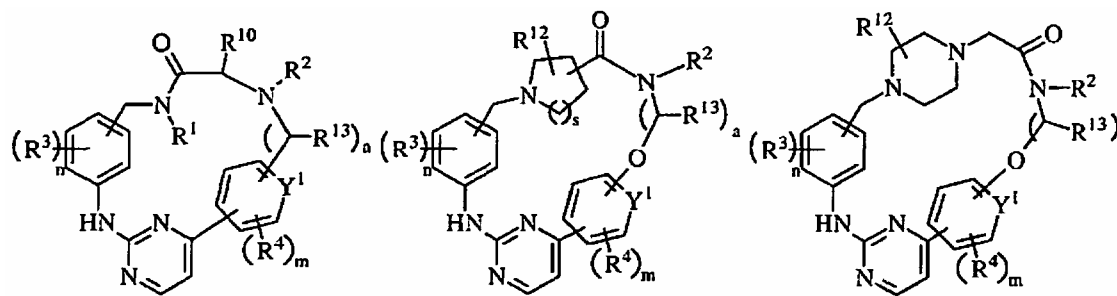
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene una de las fórmulas estructurales (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII),



(VI)

(VII)

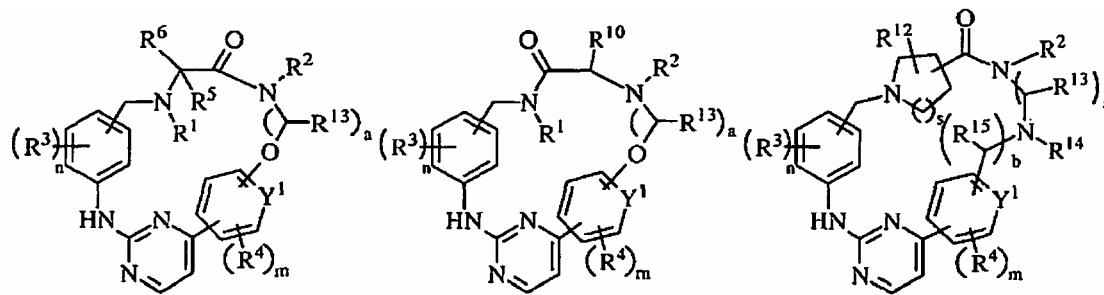
(VIII)



(IX)

(X)

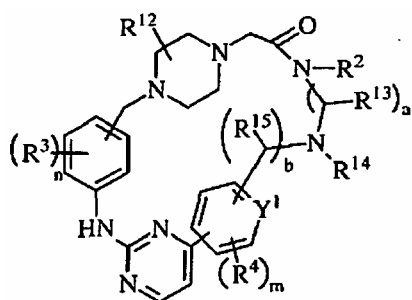
(XI)



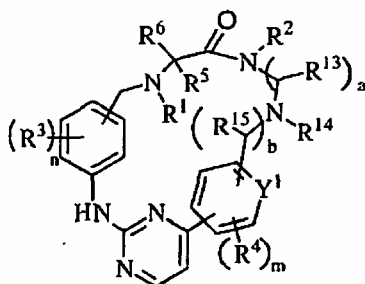
(XII)

(XIII)

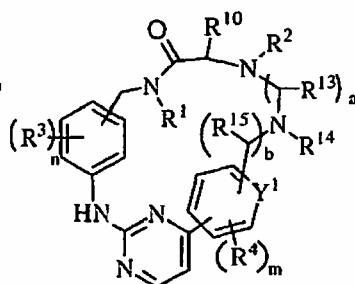
(XIV)



(XV)



(XVI)



(XVII)

a es un número entero seleccionado de 1, 2 ó 3;

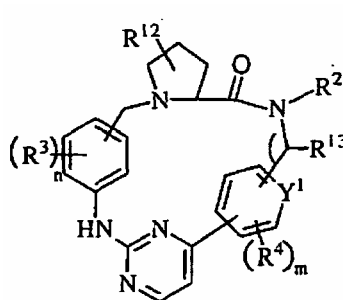
5 b es un número entero seleccionado de 0 ó 1;

R<sup>13</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que comprende hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>; y

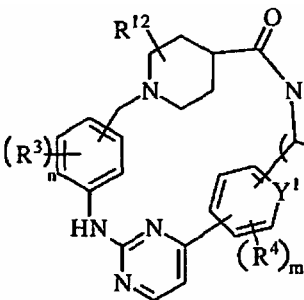
10 en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, Y<sup>1</sup>, s, n y m tienen el mismo significado que el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que tiene una de las fórmulas estructurales (XVIII), (XIX), (XX), (XXI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX), (XXX), (XXXI),

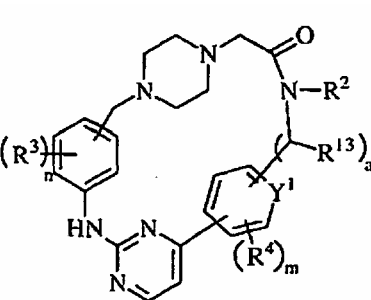
15



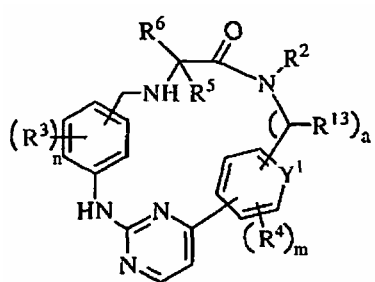
(XVIII)



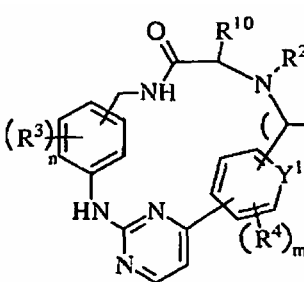
(XIX)



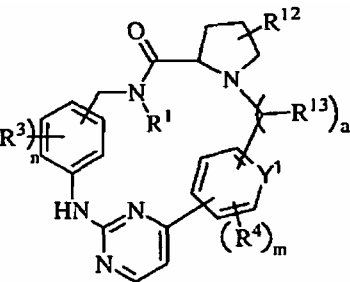
(XX)



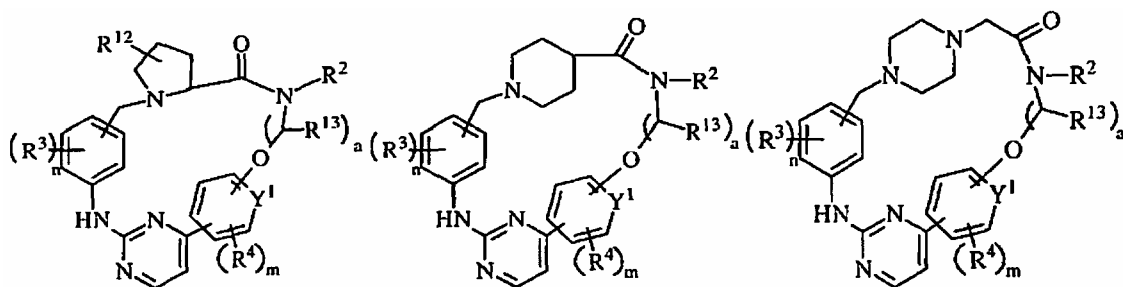
(XXI)



(XXII)



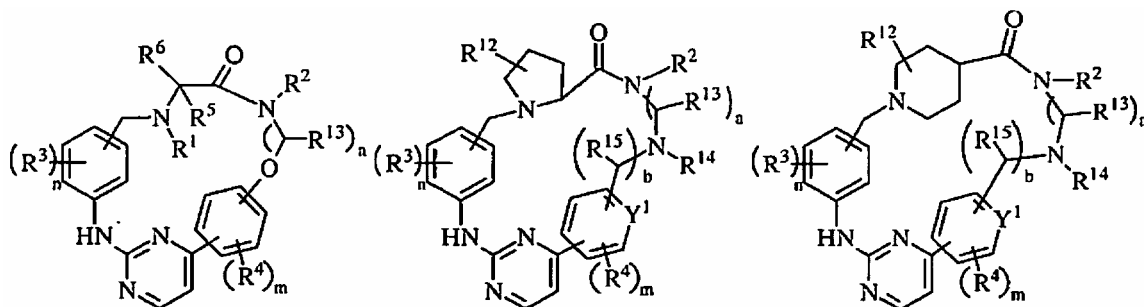
(XXIII)



(XXIV)

(XXV)

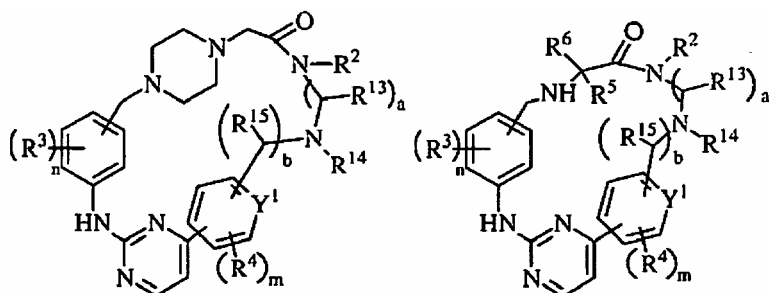
(XXVI)



(XXVII)

(XXVIII)

(XXIX)



(XXX)

(XXXI)

5

en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, Y<sup>1</sup>, a, b, s, n y m tienen el mismo significado que el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

10 9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que:

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

15

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o se selecciona del grupo que comprende alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, aminocarbonilo, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>, Het<sup>3</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>3</sup>carbonilo, Het<sup>3</sup>carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>3</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>aminocarbonilo, cicloalquilamino C<sub>3-6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>3</sup>aminocarbonilo, alquilamino C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo y aril C<sub>6-10</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente cada uno del grupo que comprende alquilo C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>3</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

25

o dos R<sup>3</sup> forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de dioxolino;

R<sup>4</sup> es hidrógeno; halo; o se selecciona del grupo que comprende alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos

o tres sustituyentes seleccionados independientemente cada uno de halo o hidroxilo y alquilo  $C_{1-6}$ ; y

Het<sup>3</sup> se selecciona del grupo que comprende morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y tetrahidro-piranilo.

5 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que:

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

10 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o se selecciona del grupo que comprende Het<sup>3</sup>, Het<sup>3</sup>-alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-6}$ -Het<sup>3</sup>-carbonilo, Het<sup>3</sup>-carbonilo, alquil  $C_{1-6}$ -Het<sup>3</sup>-alquilo  $C_{1-6}$ , Het<sup>3</sup>-aminoalquilo  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ -alquilamino  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilamino  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilamino  $C_{3-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , Het<sup>3</sup>-aminocarbonilo, cicloalquilamino  $C_{3-6}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-6}$ -Het<sup>3</sup>-aminocarbonilo, alquilamino  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ -alquilamino  $C_{1-6}$ -carbonilo, alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilamino  $C_{1-6}$ -carbonilo y aril  $C_{6-10}$ -alquilamino  $C_{1-6}$ ; estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo  $C_{1-6}$ ;

o dos R<sup>3</sup> forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de dioxolino;

20 R<sup>4</sup> es hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$  o alquilo  $C_{1-6}$ ; y

Het<sup>3</sup> se selecciona del grupo que comprende morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y tetrahidro-piranilo.

25 11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como medicamento.

30 13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares.

14. Compuesto según la reivindicación 13, para su uso en la prevención o el tratamiento de cáncer, artritis reumatoide, reestenosis y aterosclerosis.

35 15. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal; carcinomas papilares, cánceres de células escamosas de la cabeza y del cuello, cánceres esofágicos y leucemias de división celular rápida.

40 16. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de cáncer, trastorno bipolar, diabetes, enfermedad de Alzheimer, leucopenia, FTDP-17, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann Pick tipo C, demencia, síndrome de Down, distrofia miotónica, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, demencia relacionada con el SIDA, parkinsonismo posencefalítico, enfermedades priónicas con ovillos, panencefalitis esclerosante subaguda, degeneración del lóbulo frontal (DLF), argirofilia granulosa, panencefalitis esclerotizante subaguda (SSPE), enfermedades inflamatorias, depresión, trastornos dermatológicos, neuroprotección, esquizofrenia o dolor.