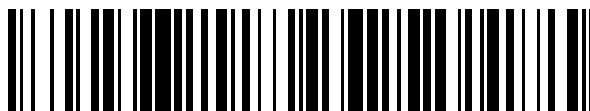


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 454**

51 Int. Cl.:

C07D 209/34 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2008 E 08774198 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 2170827**

54 Título: **Indolin-2-onas y aza-indolin-2-onas**

30 Prioridad:

21.06.2007 EP 07110764

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

19.12.2013

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**DIELS, GASTON, STANISLAS, MARCELLA;
VERDONCK, MARC, GUSTAAF, CELINE;
BUIJNSTERS, PETER, JACOBUS, JOHANNES,
ANTONIUS y
VAN EMELEN, KRISTOF**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 435 454 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

Indolin-2-onas y aza-indolin-2-onas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a procedimientos para prepararlos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a sus usos en terapia. La invención se refiere particularmente a determinadas indolin-2-onas y aza-indolin-2-onas que presentan actividad antitumoral y son, en consecuencia, útiles en métodos de tratamiento del organismo humano o animal, en particular tales compuestos son útiles en el tratamiento de procesos patológicos que implican una proliferación celular aberrante, tal como crecimiento tumoral, artritis reumatoide, reestenosis y aterosclerosis.

El objetivo principal de una célula mitótica es segregarse equitativamente sus cromosomas y centrosomas entre dos células hijas. La orquestación cuidadosa de acontecimientos citoesqueléticos y cromosómicos requiere la acción coordinada por los miembros de las familias de CDK (cinasa dependiente de ciclina), Plk (cinasa tipo polo) y Aurora cinasas. El estudio de estas cinasas, sus subunidades reguladoras y sustratos atrajo una atención considerable en los últimos años, en parte porque todos son dianas candidatas para la terapia del cáncer. En efecto, durante la mitosis, se produce una reorganización espectacular del citoesqueleto que construye un huso de microtúbulos bipolar que garantiza una segregación apropiada de los cromosomas y requiere que se produzcan varios acontecimientos del ciclo celular coordinados con precisión. Por el final de la fase S, la célula debe haber duplicado su centrosoma y replicado su ADN. Al final de la profase, los centrosomas duplicados y madurados deben haberse separado. Durante la prometafase, los dos centrosomas y los cromosomas nucleares microtúbulos mitóticos altamente dinámicos que ensamblan un huso bipolar. Durante la progresión desde la prometafase hasta la metafase, los cromosomas deben llegar a estar biorientados y alineados en la placa ecuatorial. Se logra la biorientación mediante la unión organizada por microtúbulos de pares de cinetocoro a centrosomas opuestos. Durante este proceso, el punto de control mitótico se activa continuamente; que controla la unión por microtúbulos a los cinetocoros y la tensión. Cuando se satisfacen estas dos condiciones, se inactivan las señales de punto de control, se separan las cromátidas y avanza la anafase. En la telofase, se produce división nuclear y la célula experimenta citocinesis. Finalmente, cada célula hija recibe un conjunto de cromosomas y un centrosoma.

Considerando la complejidad de la mitosis, no es sorprendente que haya muchos defectos mitóticos que pueden conducir a la formación de células hijas aneuploides, es decir células que presentan un contenido alterado del ADN (número anómalo de cromosomas). Para evitar la aparición de tales células aneuploides, la célula entrará en catástrofe mitótica, es decir un tipo de muerte celular como resultado del daño del ADN o la formación perturbada del huso unido al debilitamiento de diferentes mecanismos de punto de control que normalmente detendrían la progresión hacia la mitosis y por tanto suprimirían acontecimientos catastróficos hasta que se hubiera logrado la reparación. Es probable que las células que no pueden ejecutar la catástrofe mitótica en respuesta al fallo mitótico se dividan asimétricamente, con la consiguiente generación de células aneuploides.

La mayor parte de tumores se desarrollan de manera (oligo)clonal y estocástica, a través de un proceso de múltiples etapas. En consecuencia, es una hipótesis que uno de los mecanismos que contribuye a la oncogénesis consiste en "catástrofe citogenética", es decir el fallo para activar la catástrofe mitótica en respuesta al fallo mitótico (Castedo, M., *et al.*, *Oncogene* (2004) 23, 2825-2837). En estas circunstancias, podría resultar aneuploidización de la división asimétrica de células poliploides, generadas a partir de una fusión celular ilícita, ya que puede producirse *in vivo* o a partir de endorreplicación/endomitosis. En efecto, frecuentemente se observa poliploidía en la neoplasia y constituye un factor de pronóstico negativo, mientras que la aneuploidía es una característica del cáncer de casi general a general.

Tal como ya se ha mencionado anteriormente, las redes de cinasas que regulan los acontecimientos mitóticos son todas dianas candidatas para la terapia del cáncer. Por ejemplo, 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. Se requiere Aurora B para la alineación cromosómica, biorientación de microtúbulo-cinetocoro, activación del punto de control del conjunto del huso y citocinesis. Tanto Aurora A como B están reguladas por incremento en diversos cánceres, Aurora A se amplifica comúnmente en melanoma y cánceres de mama, colon, páncreas, ovarios, vejiga, hígado y estómago. Aurora B se aumenta frecuentemente en tumores tales como cáncer colorrectal y gliomas de alto grado, y la sobreexpresión de Aurora B en células CHO da como resultado una invasividad aumentada, lo que sugiere un papel de Aurora B en la tumorigénesis (Carvajal, R.D. *et al.*, *Clin. Cancer Res.* (2006) 12(23), 6869-6875).

Otro miembro de las cinasas implicadas en la mitosis celular, son las cinasas dependientes de ciclina CDK. La familia de cinasas dependientes de ciclina se encuentra en el núcleo de la maquinaria que impulsa la división celular. Por ejemplo, está bien establecido que CDK1, denominado anteriormente Cdc2, interacciona con su activador alostérico obligado, ciclina B1 para formar un heterodímero activo, el "factor promotor de la mitosis". El factor promotor de la mitosis induce mitosis mediante fosforilación y activación de enzimas que regulan la condensación de la cromatina, rotura de la membrana nuclear, reorganización de microtúbulos específica de la mitosis y citoesqueleto de actina lo que permite el redondeado mitótico de la célula. La entrada mitótica aberrante, por ejemplo antes de la

finalización de la replicación del ADN, puede dar como resultado catástrofe citógena tal como se observa en muchas células tumorales. Obviamente, esto requiere la activación de CDK1, y actualmente se supone que la entrada prematura del complejo activo CDK1/ciclina B1 en los núcleo basta para provocar una condensación prematura de la cromatina que puede dar como resultado aneuploidización (Castedo M. *et al.*, citado anteriormente). Este conjunto

5 creciente de pruebas proporciona una vinculación entre el desarrollo de tumores y el mal funcionamiento relacionado de CDK y conduce a una búsqueda intensa de inhibidores de la familia de CDK como enfoque para la terapia del cáncer.

Miembros finales de las cinasas implicadas en la mitosis celular son las cinasas tipo Polo (PLK). Las PLK son

10 enzimas clave que controlan la entrada mitótica de células en proliferación y regulan muchos aspectos de la mitosis necesarios para una citocinesis satisfactoria, incluyendo duplicación y maduración del centrosoma; activación del punto de control de daño del ADN; formación del huso bipolar; fragmentación y ensamblaje del aparato de Golgi; y segregación cromosómica (Barr, F. A. *et al.*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2004, 5, 429-441). Dado el papel establecido de las PLK como reguladores mitóticos, se han considerado como dianas para el cáncer mitóticas validadas durante

15 varios años. Además, estudios recientes demuestran que PLK están implicados cambios de los niveles intracelulares de las en el control del crecimiento celular. Por ejemplo, cuando PLK1 se fusionó a un péptido Antennapedia y se internaliza eficazmente en las células provocó la 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).

20 Recientemente, se encontró que PLK2 es un gen diana p53 novedoso y el silenciamiento por ARNi de PLK2 conduce a catástrofe mitótica en células expuestas a taxol (Bums, TF., *et al.*, Mol Cell Biol. 23, 2003, 5556-5571). Para PLK3, se encontró que induce la detención del ciclo celular y apoptosis a través de la perturbación de la estructura de los microtúbulos (Wang, Q., *et al.*, Mol Cell Biol. 22, 2002, 3450-3459) y se demostró que PLK4 se suprimía de manera transcripcional por p53 e induce apoptosis tras el silenciamiento por ARNi (Li, J., *et al.*, Neoplasia 7, 2005, 312-323). Por tanto se confirma que la selección como diana de PLK con agentes de molécula

25 pequeña convencionales puede ser una estrategia anticancerígena válida y eficaz con posibilidad de producir sinergia con quimioterapias con daño del ADN y antimitóticas establecidas. También se encontró que se requiere PLK4 para la duplicación del centríolo y el desarrollo de flagelos. La ausencia de centríolos, y por tanto de cuerpos basales, compromete las divisiones meióticas y la formación de axonemas de esperma. Esto implica un posible uso

30 de los antagonistas de PLK4 como anticonceptivos masculinos.

Ahora se ha encontrado que, determinadas indolin-2-onas y aza-indolin-2-onas presentan una actividad antitumoral potente. Sin querer implicar que los compuestos dados a conocer en la presente invención presentan actividad

35 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 la mitosis celular y que conducen a catástrofe citogenética en el caso de actividad aberrante.

También se encontró que los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora de glucógeno sintasa

40 cinasa-3 (GSK-3) y en consecuencia son útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas a través de la actividad de GSK-3, tales como trastorno bipolar (en particular, depresión maníaca), diabetes, enfermedad de Alzheimer, leucopenia, FTDP-17 (demencia frontotemporal asociada a la enfermedad de Parkinson), degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, atrofia sistémica múltiple, 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

45 relacionada con el SIDA, Parkinsonismo debido a encefalitis, enfermedades priónicas con ovillos, panencefalitis esclerosante subaguda, degeneración del lóbulo frontal (DLF), enfermedad por granos argirófilos, panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) (complicación tardía de infecciones virales en el sistema nervioso central), enfermedades inflamatorias, depresión, cáncer, trastornos dermatológicos tales como calvicie, neuroprotección,

50 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 las indolin-2-onas y aza-indolin-2-onas macrocíclicas como anticonceptivos masculinos.

En particular, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención o el tratamiento de la enfermedad

55 de Alzheimer; diabetes, en particular diabetes tipo 2 (diabetes no insulino dependiente); trastorno bipolar; 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 de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, de vejiga, rectal o de estómago y carcinomas papilares (tales como cáncer de tiroides papilar) así como en cánceres de células escamosas de la cabeza y el cuello y en cánceres de esófago incluyendo

60 cáncer de orofaringe; dolor, en particular dolor neuropático; depresión; enfermedades inflamatorias incluyendo alergias y asma, EM, AR, arteriosclerosis, artritis o EII.

Descripción de la invención

65 La presente invención se refiere a indolin-2-onas y aza-indolin-2-onas macrocíclicas que tienen una actividad antitumoral potente. La invención se refiere además a métodos para su preparación y a composiciones

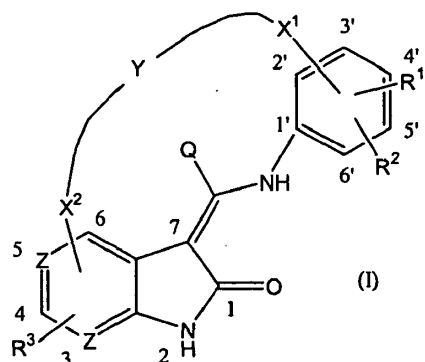
farmacéuticas que las comprenden. La invención también se refiere al uso de los compuestos de indolin-2-onas y aza-indolin-2-onas macrocíclicas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de la proliferación celular, incluyendo cáncer, artritis reumatoide, reestenosis y aterosclerosis. En el tratamiento de cánceres, dichos cánceres incluyen cáncer de pulmón (especialmente, cáncer de pulmón de células no pequeñas),

5 cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, rectal o de estómago y carcinomas papilares (tales como cáncer de tiroides papilar) así como en cánceres de células escamosas de la cabeza y el cuello y en cánceres de esófago incluyendo cáncer de orofaringe. En un aspecto adicional, la invención también proporciona el uso de los compuestos de indolin-2-onas y aza-indolin-2-onas macrocíclicas como anticonceptivos masculinos.

Boehringer Ingelheim International GmbH ha dado a conocer indolinonas como compuestos útiles en el tratamiento de enfermedades fibróticas (publ. de pat. int. PCT WO 2006067165). Los compuestos activos contienen o bien un grupo tetrazol o bien una función nitrilo en la posición C-5 de la pirimidina. Se toleran una variedad de grupos (hetero)arilalquilamino en C-2, mientras el sustituyente en C-4 no parece ser crítico para la actividad inhibidora de PLK1.

Se han descrito indolinonas, en los documentos WO 01/27081 y WO 04/13099, que tienen propiedades farmacológicas valiosas, en particular un efecto de inhibición sobre diversas cinasas, especialmente tirosina cinasas receptoras tales como VEGFR así como complejos de CDK con sus ciclinas específicas.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula



una forma de N-óxido, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que Z representa N o CH;

Y representa -alcanodiil C₁₋₆-O-;

-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁵-;

-alcanodiil C₁₋₆-NR²⁴-CO-alcanodiil C₁₋₆-;

-NR⁵-CO-alcanodiil C₁₋₆-;

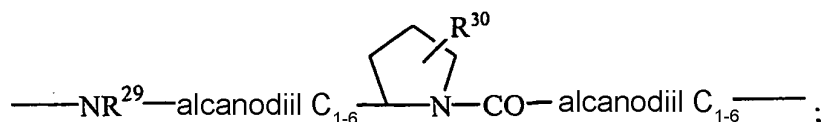
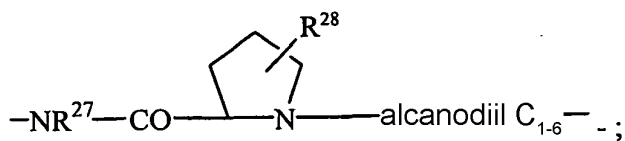
-NR²⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR⁴-;

-NR⁷-alcanodiil C₁₋₆-NR⁸-CO-alcanodiil C₁₋₆;

-NR²⁵-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR²⁶-alcanodiil C₁₋₆;

-NR¹⁶-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁷-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR²¹-;

-NR⁹-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹¹-;

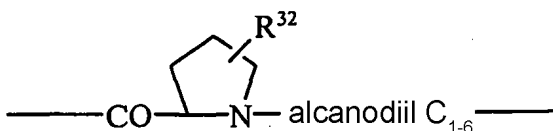


-CO-alcanodiil C₁₋₆-;

5 -CO-alcanodiil C₁₋₆-NR⁶-;

-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR³¹-alcanodiil C₁₋₆-;

10 -CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹²-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹³-; o



en el que cada uno de dichos alcanodiil C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o Ar¹¹;

15 X¹ representa un alcanodiilo C₁₋₄, -O- o -S(O)₂-;

X² representa un alcanodiilo C₁₋₄, Het¹, alquindiilo C₂₋₄ o -alcanodiil C₁₋₄-NR¹⁴-;

20 Q representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Ar;

R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno; halo; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, Ar³ y Het³; Ar¹-cicloalquil C₃₋₆-O-; alquil C₁₋₄-O- opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, Ar⁴ y Het⁴; Ar²-O-; -NR¹⁸R¹⁹; Het²; ciano o -NR³³-W¹-Ar¹⁰;

R³ representa hidrógeno, alquil C₁₋₄-, Ar⁵, Het⁵, -NR²³R²², alquil C₁₋₄-O-, Ar⁶-O-, alquil C₁₋₄-S-, Ar⁷-S-, alquil C₁₋₄-S(O)₁₋₂-, Ar⁸-S(O)₁₋₂-;

30 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁹ y R³¹ representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con alquilo C₁₋₄, morfolinilo, piperazinilo o alquil C₁₋₄-piperazinilo en el que el alquilo C₁₋₄ sustituido en el piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, Ar⁹ y Het⁶;

35 R¹⁴ y R³³ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R²⁸, R³⁰ y R³² representan cada uno independientemente hidrógeno u OH;

40 W¹ representa -CO-NH-, -CO-, -SO₂- o -alcanodiil C₁₋₄-;

Het¹ representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidínilo;

45 Het² y Het⁵ representan cada uno independientemente morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, estando dichos Het² y Het⁵ opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

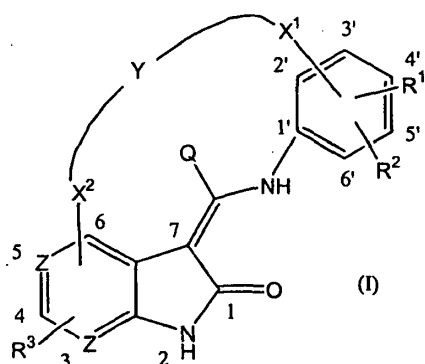
50 Het³, Het⁴ y Het⁶ representan cada uno independientemente morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, estando dichos Het³, Het⁴ y Het⁶ opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

Ar representa un anillo de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, piridazinilo, bencimidazolilo, benzotienilo y benzotiazolilo;

- 5 Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ y Ar⁹ representan cada uno independientemente un sistema de anillos de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, piridazinilo, bencimidazolilo, benzotienilo y benzotiazolilo;
- 10 Ar⁵, Ar⁶, Ar⁷ y Ar⁸ representan cada uno independientemente un sistema de anillos de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, piridazinilo, bencimidazolilo, benzotienilo y benzotiazolilo;
- 15 Ar¹⁰ y Ar¹¹ representan cada uno independientemente un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en fenilo y cicloalquilo C₃₋₆;

o una sal de adición o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 20 En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula



- 25 las formas de N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en la que

Z representa N o CH;

- 30 Y representa -NR²⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR⁴-; -NR⁵-CO-alcanodiil C₁₋₆;

-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR⁶-; -NR⁷-alcanodiil C₁₋₆-NR⁸-CO-alcanodiil C₁₋₆;

-CO-alcanodiil C₁₋₆-; -alcanodiil C₁₋₆-O-;

- 35 -C₁₋₆alcanodiil-NR¹⁵-; -NR⁹-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹¹-;

-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹²-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹³-;

-NR¹⁶-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁷-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR²¹-;

- 40

X¹ representa un alcanodiilo C₁₋₄, -O- o -S(O)₂-;

X² representa un alcanodiilo C₁₋₄, Het¹, alquindiilo C₂₋₄ o -alcanodiil C₁₋₄-NR¹⁴-;

- 45 Q representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Ar;

R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno; halo; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, Ar³ y Het³; Ar¹-cicloalquil C₃₋₆-O-; alquil C₁₋₄-O- opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, Ar⁴ y Het⁴; Ar²-O-; -NR¹⁸R¹⁹; Het² o ciano;

- 50

R³ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄, Ar⁵, Het⁵, -NR²³R²², alquil C₁₋₄-O-, Ar⁶-O-, alquil C₁₋₄-S-, Ar⁷-S-, alquil C₁₋₄-S(O)₁₋₂-, Ar⁸-S(O)₁₋₂-;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² y R²³ representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con morfolinilo, piperazinilo o alquil C₁₋₄-piperazinilo en el que el alquilo C₁₋₄ sustituido en el piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido además con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, Ar⁹ y Het⁶;

R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

Het¹ representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidínilo;

Het² y Het⁵ representan cada uno independientemente morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, estando dichos Het² y Het⁵ opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄;

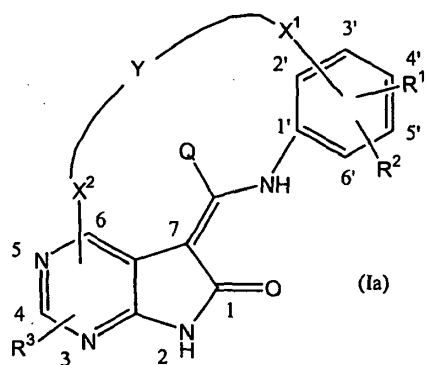
Het³, Het⁴ y Het⁶ representan cada uno independientemente morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, estando dichos Het³, Het⁴ y Het⁶ opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄;

Ar representa un sistema de anillos de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, piridazinilo, bencimidazolilo, benzotienilo y benzotiazolilo;

Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ y Ar⁹ representan cada uno independientemente un sistema de anillos de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, piridazinilo, bencimidazolilo, benzotienilo y benzotiazolilo;

Ar⁵, Ar⁶, Ar⁷ y Ar⁸ representan cada uno independientemente un sistema de anillos de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, piridazinilo, bencimidazolilo, benzotienilo y benzotiazolilo;

En otro aspecto, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) en los que Z representa N, denominados a continuación en el presente documento los compuestos de fórmula (Ia);



las formas de N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en la que

Y representa -NR²⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR⁴-; -NR⁵-CO-alcanodiil C₁₋₆-;

-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR⁶-; -NR⁷-alcanodiil C₁₋₆-NR⁸-CO-alcanodiil C₁₋₆-;

-CO-alcanodiil C₁₋₆-; -alcanodiil C₁₋₆-O-;

-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁵-; -NR⁹-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹¹-;

-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹²-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹³-;

-NR¹⁶-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁷-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR²¹-;

X¹ representa un alcanodiilo C₁₋₄, -O- o -S(O)₂-;

X² representa un alcanodiilo C₁₋₄, Het¹, alquindiilo C₂₋₄ o -alcanodiil C₁₋₄-NR¹⁴-;

Q representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Ar;

5 R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno; halo; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, Ar³ y Het³; Ar¹-cicloalquil C₃₋₆-O-; alquil C₁₋₄-O- opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, Ar⁴ y Het⁴; Ar²-O-; -NR¹⁸R¹⁹; Het² o ciano;

10 R³ representa hidrógeno, alquil C₁₋₄-, Ar⁵, Het⁵, -NR²³R²², alquil C₁₋₄-O-, Ar⁶-O-, alquil C₁₋₄-S-, Ar⁷-S-, alquil C₁₋₄-S(O)₁₋₂-, Ar⁸-S(O)₁₋₂-;

15 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² y R²³ representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con morfolinilo, piperazinilo o alquil C₁₋₄-piperazinilo en el que el alquilo C₁₋₄ sustituido en el piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, Ar⁹ y Het⁶;

20 R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

Het¹ representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidínulo;

25 Het² y Het⁵ representan cada uno independientemente morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, estando dichos Het² y Het⁵ opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

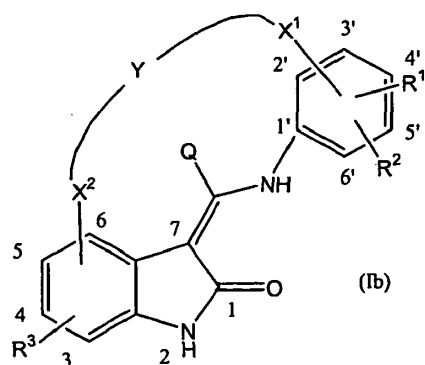
30 Het³, Het⁴ y Het⁶ representan cada uno independientemente morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, estando dichos Het³, Het⁴ y Het⁶ opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

Ar representa un anillo de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, piridazinilo, bencimidazolilo, benzotienilo y benzotiazolilo;

35 Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ y Ar⁹ representan cada uno independientemente un sistema de anillos de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, piridazinilo, bencimidazolilo, benzotienilo y benzotiazolilo;

40 Ar⁵, Ar⁶, Ar⁷ y Ar⁸ representan cada uno independientemente un sistema de anillos de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, piridazinilo, bencimidazolilo, benzotienilo y benzotiazolilo;

45 En otro aspecto, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) en los que Z representa CH, denominados a continuación en el presente documento los compuestos de fórmula (Ib);



50 las formas de N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en la que

Y representa -NR²⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR⁴-; -NR⁵-CO-alcanodiil C₁₋₆-;

- CO-alcanodiil C₁₋₆-NR⁶-; NR⁷-alcanodiil C₁₋₆-NR⁸-CO-alcanodiil C₁₋₆-;
- CO-alcanodiil C₁₋₆-; -alcanodiil C₁₋₆-O-;
- 5 -alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁵-; -NR⁹-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁰-CO-C₁₋₆-alcanodiil-NR¹¹-;
- CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹²-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹³-;
- NR¹⁶-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁷-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR²¹-;
- 10 X¹ representa un alcanodiilo C₁₋₄, -O- o -S(O)₂-;
- X² representa un alcanodiilo C₁₋₄, Het¹, alquindiilo C₂₋₄ o -alcanodiil C₁₋₄-NR¹⁴-;
- 15 Q representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Ar;
- R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno; halo; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, Ar³ y Het³; Ar¹-cicloalquil C₃₋₆-O-; alquil C₁₋₄-O- opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, Ar⁴ y Het⁴; Ar²-O-; -NR¹⁸R¹⁹; Het² o ciano;
- 20 R³ representa hidrógeno, alquil C₁₋₄-, Ar⁵, Het⁵, -NR²³R²², alquil C₁₋₄-O-, Ar⁶-O-, alquil C₁₋₄-S-, Ar⁷-S-, alquil C₁₋₄-S(O)₁₋₂-, Ar⁸-S(O)₁₋₂-;
- 25 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² y R²³ representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con morfolinilo, piperazinilo o alquil C₁₋₄-piperazinilo en el que el alquilo C₁₋₄ sustituido en el piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, Ar⁹ y Het⁶;
- 30 R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- Het¹ representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidino;
- 35 Het² y Het⁵ representan cada uno independientemente morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, estando dichos Het² y Het⁵ opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;
- 40 Het³, Het⁴ y Het⁶ representan cada uno independientemente morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, estando dichos Het³, Het⁴ y Het⁶ opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;
- 45 Ar representa un sistema de anillos de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, pirdazinilo, bencimidazolilo, benzotienilo y benzotiazolilo;
- 50 Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ y Ar⁹ representan cada uno independientemente un sistema de anillos de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, pirdazinilo, bencimidazolilo, benzotienilo y benzotiazolilo;
- 55 Ar⁵, Ar⁶, Ar⁷ y Ar⁸ representan cada uno independientemente un sistema de anillos de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, pirdazinilo, bencimidazolilo, benzotienilo y benzotiazolilo;
- Tal como se usa en el presente documento;
- 60 - alquilo C₁₋₄ como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo;
- alcanodiilo C₁₋₄ como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados bivalentes saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono tales como metileno, etanodiilo, propanodiilo, 1-metiletanodiilo, butanodiilo;
- 65 - alcanodiilo C₁₋₆ como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o

ramificada que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono tales como los grupos definidos por alquilo C₁₋₄ y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares;

5 - halo es genérico para flúor, cloro, bromo e Yodo. Tal como se usa anteriormente y a continuación en el presente documento, polihaloalquilo C₁₋₆ o polihaloalquilo C₁₋₄ como grupo o parte de un grupo se define como alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₄ mono- o polihalosustituído, por ejemplo metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo y similares. En el caso en que más de un átomo de halógeno está unido a un grupo alquilo dentro de la definición de polihaloalquilo C₁₋₄ o polihaloalquilo C₁₋₆, pueden ser iguales o diferentes.

10 - alquinilo C₂₋₄ como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que contienen al menos un enlace triple y que tienen desde 2 hasta 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 2-propinilo, 3-butinilo y similares;

15 - alquino diilo C₂₋₄ como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados bivalentes de cadena lineal o ramificada que contienen al menos un enlace triple y que tienen desde 2 hasta 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 2-propindiilo, 3-butindiilo y similares;

- cicloalquilo C₃₋₆ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

20 - Tal como se usa en el presente documento, el término CO representa un resto carbonilo;

- S(O)₁₋₂ es genérico para sulfóxido (cuando sólo un átomo de oxígeno está unido a un átomo de azufre) y sulfonilo (cuando dos átomos de oxígeno están unidos a un átomo de azufre).

25 Las líneas trazadas en los sistemas de anillos indican que el enlace puede unirse a cualquier átomo de anillo adecuado.

30 Los heterociclos tal como se mencionan en las definiciones anteriores y a continuación en el presente documento, pretenden incluir todas las posibles formas isoméricas de los mismos, por ejemplo pirrolilo también incluye 2*H*-pirrolilo; triazolilo incluye 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo; oxadiazolilo incluye 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo; tiadiazolilo incluye 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo; piranilo incluye 2*H*-piranilo y 4*H*-piranilo; benzodioxanilo incluye 1,4 y 1,3-benzodioxanilo; pirrolidinonilo incluye 2-pirrolidinonilo y 3-pirrolidinonilo; tetrahydroquinolinilo incluye 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahydroquinolinilo.

35 Adicionalmente, los heterociclos, tal como se mencionan en las definiciones anteriores y a continuación en el presente documento, pueden unirse a la parte restante de la molécula de fórmula (I) a través de cualquier heteroátomo o carbono de anillo según sea apropiado. Así, por ejemplo, cuando el heterociclo es imidazolilo, puede ser un 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 3-imidazolilo, 4-imidazolilo y 5-imidazolilo; cuando es tiazolilo, puede ser 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo; cuando es triazolilo, puede ser 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; cuando es benzotiazolilo, puede ser 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo y 7-benzotiazolilo.

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

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) pueden contener uno o más centros de quiralidad y puede producirse en formas estereoquímicamente isoméricas.

50 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 (I), (Ia) o (Ib) y sus N-óxidos, sales de adición, 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 posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como cada una de las formas isoméricas individuales de fórmula (I), (Ia) o (Ib) y sus N-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias sustancialmente libres, es decir asociados con menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, en particular menos del 2% y más preferiblemente menos del 1% de los demás isómeros. Obviamente, se pretende abarcar las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) dentro del alcance de esta invención.

60 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) son aquéllos en los que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

65 Las sales de adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente en el

presente documento o a continuación en el presente documento pretenden comprender las formas de sal de adición de ácidos y bases terapéuticamente activas no tóxicas que pueden formar los compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib). Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con tal ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrácidos, 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. Por el contrario, dichas formas de sal pueden convertirse mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) que contienen un protón ácido también pueden convertirse en sus formas de sal de adición de metales o aminas no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal de bases 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 primarias, secundarias y terciarias, alifáticas y aromáticas 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; las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Por el contrario, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

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 (I), (Ia) o (Ib) así como las sales de los mismos. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

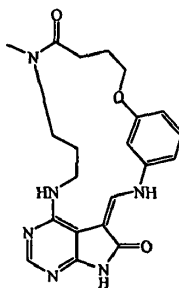
El término "amina cuaternaria" tal como se usó anteriormente en el presente documento define las sales de amonio cuaternario que pueden formar los compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) mediante reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, 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.

Las formas de N-óxido de los presentes compuestos pretenden comprender los compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) en los que uno o varios átomos de nitrógeno terciarios se oxidan al denominado N-óxido.

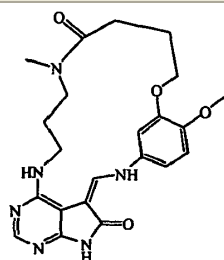
Algunos de los compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) también pueden existir en su forma tautomérica. Aunque no se indique explícitamente en la fórmula anterior, tales formas pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

Los nombres químicos de los compuestos macrocíclicos de la presente invención se generaron según las reglas de nomenclatura acordadas por Chemical Abstracts Service (CAS). En el caso de formas tautoméricas, se generó el nombre de la forma tautomérica representada de la estructura. Sin embargo debe quedar claro para la presente invención que la otra forma tautomérica no representada también está incluida dentro del alcance de la presente invención.

Por ejemplo, los nombres químicos para los compuestos a continuación se generan como:



20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,10,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona, 6,7,8,9,10,13,14,21-octahidro-10-metil-



20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,10,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona,
6,7,8,9,10,13,14,21-octahidro-17-metoxi-10-metil-

Un primer grupo de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que se aplica una o más de las siguientes restricciones;

- 5
- (i) Z representa N o CH;
- (ii) Y representa $-NR^{20}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^4-$; $-NR^5-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-$;
- 10 $-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^6-$; $-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-$;
- $-NR^9-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{10}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{11}-$; o
- $-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{12}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{13}-$;
- 15 (iii) X^1 representa alcanodiilo C_{1-4} , $-O-$ o $-S(O)_2-$;
- (iv) X^2 representa Het¹, alquindiilo C_{2-4} o $-alcanodiil C_{1-4}-NR^{14}-$;
- 20 (v) Q representa hidrógeno;
- (vi) R^1 y R^2 representan cada uno independientemente hidrógeno, halo, alcanodiil $C_{1-4}-O-$, ciano o Het²; en particular R^1 representa Het², alcanodiil $C_{1-4}-O-$, ciano o halo y R^2 representa hidrógeno, halo o alcanodiil $C_{1-4}-O-$;
- 25 (vii) R^3 representa hidrógeno;
- (viii) R^5 , R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con morfolinilo o piperazinilo; en particular R^5 , R^9 , R^{12} y R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con morfolinilo o piperazinilo; más en particular R^{10} representa alquilo C_{1-4} sustituido con morfolinilo;
- 30 (ix) R^4 , R^6 , R^{11} y R^{13} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- (x) R^{14} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- 35 (xi) Het¹ representa piperidinilo o piperazinilo;
- (xii) Het² representa morfolinilo;
- 40 También es un objeto de la presente invención proporcionar aquellos compuestos de fórmula (I) en los que se aplica una o más de las siguientes restricciones;
- (i) Z representa N o CH;
- 45 (ii) Y representa $-NR^{20}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^4-$; $-NR^5-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-$;
- $-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^6-$; $-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-$; o
- $-NR^9-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{10}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{11}-$;
- 50 (iii) X^1 representa alcanodiilo C_{1-4} , $-O-$ o $-S(O)_2-$;
- (iv) X^2 representa Het¹, alquindiilo C_{2-4} o $-alcanodiil C_{1-4}-NR^{14}-$;

- (v) Q representa hidrógeno;
- 5 (vi) R¹ representa hidrógeno, Het², alcanodiil C₁₋₄-O-, ciano o halo;
- (vii) R² representa hidrógeno o alcanodiil C₁₋₄-O-;
- (viii) R³ representa hidrógeno;
- 10 (ix) R⁵, R⁹, R¹⁰ y R²⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en particular R⁵, R⁹, R¹⁰ y R²⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo o isopropilo;
- (x) R⁴, R⁶ y R¹¹ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₄; en particular metilo o isopropilo;
- 15 (xi) R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- (xii) Het¹ representa piperazinilo;
- (xiii) Het² representa morfolinilo.
- 20 También es un objeto de la presente invención proporcionar aquellos compuestos de fórmula (I) en los que se aplica una o más de las siguientes restricciones;
- (i) Z representa N o CH;
- 25 (ii) Y representa -NR²⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR⁴-; -NR⁵-CO-alcanodiil C₁₋₆-; o CO-alcanodiil C₁₋₆-;
- (iii) X¹ representa alcanodiilo C₁₋₄, -O- o -S(O)₂-;
- 30 (iv) X² representa Het¹, alquindiilo C₂₋₄ o -alcanodiil C₁₋₄-NR¹⁴-;
- (v) Q representa hidrógeno;
- (vi) R¹ representa hidrógeno, Het², alcanodiil C₁₋₄-O-, ciano o halo;
- 35 (vii) R² representa hidrógeno;
- (viii) R³ representa hidrógeno;
- 40 (ix) R⁵, R⁹, R¹⁰ y R²⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en particular R⁵, R⁹, R¹⁰ y R²⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo o isopropilo;
- (x) R⁴, R⁶ y R¹¹ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₄; en particular metilo o isopropilo;
- 45 (xi) R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- (xii) Het¹ representa piperazinilo;
- (xiii) Het² representa morfolinilo.
- 50 También son de interés aquellos compuestos de fórmula (I) en los que se aplica una o más de las siguientes restricciones;
- (i) Z representa N;
- 55 (ii) Y representa -NR⁵-CO-alcanodiil C₁₋₆-, seleccionándose R⁵ de hidrógeno, metilo o isopropilo;
- (iii) X¹ representa -O-;
- 60 (iv) X² representa -alcanodiil C₁₋₄-NR¹⁴-, seleccionándose R¹⁴ de hidrógeno o metilo;
- (v) R¹ representa hidrógeno, alcanodiil C₁₋₄-O- o halo; en particular R¹ representa hidrógeno, metoxilo, etoxilo o halo;
- (vi) R² y R³ representan hidrógeno.
- 65 Una realización interesante de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (Ia) en los que se

aplica una o más de las siguientes restricciones:

- (i) Y representa $-NR^{20}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^4-$; $-NR^5-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-$;
 5 $-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^6-$; $-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-$;
 $-NR^9-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{10}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{11}-$; o
 $-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{12}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{13}-$; en particular Y representa
 10 $-NR^{20}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^4-$; NR^5-CO- alcanodiil $C_{1-6}-$;
 $-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^6-$ o
 15 $-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-$;
 (ii) X^1 representa alcanodiilo C_{1-4} , $-O-$ o $-S(O)_2-$;
 (iii) X^2 representa Het^1 , alquindiilo C_{2-4} o $-alcanodiil C_{1-4}-NR^{14}-$; en particular
 20 X^2 representa Het^1 o $-alcanodiil C_{1-4}-NR^{14}-$;
 (iv) Q representa hidrógeno;
 25 (v) R^1 y R^2 representan cada uno independientemente hidrógeno, halo, alcanodiil $C_{1-4}-O-$, ciano o Het^2 ; en particular R^1 representa Het^2 , alcanodiil $C_{1-4}-O-$, ciano o halo y R^2 representa hidrógeno, halo o alcanodiil $C_{1-4}-O-$;
 (vi) R^3 representa hidrógeno;
 30 (vii) R^5 , R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con morfolinilo o piperazinilo; en particular R^5 , R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
 (viii) R^4 , R^6 , R^{11} y R^{13} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
 35 (ix) R^{14} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
 (x) Het^1 representa piperidinilo o piperazinilo;
 40 (xi) Het^2 representa morfolinilo.

Una realización adicional de los compuestos de fórmula (Ia) son aquellos en los que se aplica una o más de las siguientes restricciones adicionales;

- 45 (i) R^1 representa hidrógeno, morfolinilo, halo, ciano o metoxilo;
 (ii) R^2 representa hidrógeno, halo o metoxilo; en particular R^2 representa hidrógeno;
 (iii) R^3 representa hidrógeno;
 50 (iv) R^5 , R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; en particular R^5 , R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo o isopropilo; más en particular R^5 y R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; aún más en particular R^5 y R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo;
 55 (v) R^4 , R^6 , R^{11} y R^{13} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; en particular R^4 , R^6 , R^{11} y R^{13} representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo; más en particular R^4 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; aún más en particular R^4 representa hidrógeno o metilo;
 60 (vi) R^{14} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; en particular R^{14} representa hidrógeno o metilo;
 (vii) Het^1 representa piperazinilo.

65 También son de interés aquellos compuestos de fórmula (Ia) en los que se aplica una o más de las siguientes restricciones;

(i) Y representa $-NR^5-CO-$ alcanodiil C_{1-6^-} , seleccionándose R^5 de hidrógeno, metilo o isopropilo;

(ii) X^1 representa $-O-$;

5 (iii) X^2 representa $-alcanodiil C_{1-4}-NR^{14}$ -, seleccionándose R^{14} de hidrógeno o metilo;

(iv) R^1 representa hidrógeno, alcanodiil $C_{1-4}-O-$ o halo; en particular R^1 representa hidrógeno, metoxilo, etoxilo o halo;

(v) R^2 y R^3 representan hidrógeno.

10 Una realización incluso más interesante de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) en los que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

15 (i) Y representa $-NR^{20}-O-CO-$ alcanodiil $C_{1-6^-}NR^4$ -; $-NR^5-CO-$ alcanodiil C_{1-6^-} ; o $-CO-$ alcanodiil C_{1-6^-} ; en particular Y representa $-NR^5-CO-$ alcanodiil C_{1-6^-} ;

(ii) X^1 representa alcanodiilo C_{1-4} , $-O-$ o $-S(O)_{2-}$; en particular X^1 representa $-O-$;

20 (iii) X^2 representa Het^1 , alquindiilo C_{2-4} o $-alcanodiil C_{1-4}-NR^{14}$ -; en particular X^2 representa $-alcanodiil C_{1-4}-NR^{14}$ -;

(iv) Q representa hidrógeno;

25 (v) R^1 y R^2 representan cada uno independientemente hidrógeno, halo, alcanodiil $C_{1-4}-O-$, ciano o Het^2 ; en particular R^1 representa Het^2 , alcanodiil $C_{1-4}-O-$, ciano o halo y R^2 representa hidrógeno; en una realización incluso adicional R^1 y R^2 representan cada uno independientemente hidrógeno, halo o alcanodiil $C_{1-4}-O-$;

(vi) R^3 representa hidrógeno;

30 (vii) R^5 y R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

(viii) R^4 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

(ix) R^{14} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

35 (x) Het^1 representa piperidinilo o piperazinilo; en particular Het^1 representa piperazinilo;

(xi) Het^2 representa morfolinilo;

40 Otra realización particular de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (Ib) en los que se aplica una de las siguientes restricciones:

(i) Y representa $-NR^{20}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6^-}NR^4$ -; $-NR^5-CO-$ alcanodiil C_{1-6^-} ;

45 $-CO-$ alcanodiil $C_{1-6^-}NR^6$ -; $-CO-$ alcanodiil C_{1-6^-} ;

$-NR^9-CO-$ alcanodiil $C_{1-6^-}NR^{10}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6^-}NR^{11}$ -; o

$-CO-$ alcanodiil $C_{1-6^-}NR^{12}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6^-}NR^{13}$ -; en particular Y representa

50 $-NR^{20}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6^-}NR^4$ -; $-CO-$ alcanodiil $C_{1-6^-}NR^6$;

$-CO-$ alcanodiil C_{1-6^-} ;

55 $-NR^9-CO-$ alcanodiil $C_{1-6^-}NR^{10}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6^-}NR^{11}$ -; o

$-CO-$ alcanodiil $C_{1-6^-}NR^{12}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6^-}NR^{13}$ -; más en particular Y representa

$-NR^{20}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6^-}NR^4$ -; $-CO-$ alcanodiil $C_{1-6^-}NR^6$;

60 $-NR^9-CO-$ alcanodiil $C_{1-6^-}NR^{10}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6^-}NR^{11}$ -; o

$-CO-$ alcanodiil $C_{1-6^-}NR^{12}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6^-}NR^{13}$ -;

65 (ii) X^1 representa alcanodiilo C_{1-4} , $-O-$ o $-S(O)_{2-}$; en particular X^1 representa $-S(O)_{2-}$;

(iii) X^2 representa Het^1 , alquindiilo C_{2-4} o $-alcanodiil C_{1-4}-NR^{14}$ -; en particular X^2 representa Het^1 o alquindiilo C_{2-4} ;

(iv) Q representa hidrógeno;

5 (v) R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno, halo, alcanodiil C₁₋₄-O-, ciano o Het²; en particular R¹ representa Het², alcanodiil C₁₋₄-O-, ciano o halo y R² representa hidrógeno, halo o alcanodiil C₁₋₄-O-; más en particular R¹ y R² representan hidrógeno;

(vi) R³ representa hidrógeno;

10 (vii) R⁵, R⁹, R¹⁰, R¹² y R²⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno, alcanodiilo C₁₋₄ o alcanodiilo C₁₋₄ sustituido con morfolinilo o piperazinilo; en particular R⁵, R⁹, R¹⁰, R¹² y R²⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno o alcanodiilo C₁₋₄; en particular R⁵, R⁹, R¹² y R²⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno o alcanodiilo C₁₋₄ y R¹⁰ representa hidrógeno, alcanodiilo C₁₋₄ o alcanodiilo C₁₋₄ sustituido con morfolinilo o piperazinilo; más en particular R¹⁰ representa alcanodiilo C₁₋₄ sustituido con morfolinilo;

15 (viii) R⁴, R⁶, R¹¹ y R¹³ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

(ix) R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

20 (x) Het¹ representa piperidinilo o piperazinilo; en particular piperazinilo;

(xi) Het² representa morfolinilo;

25 También una realización interesante de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (Ib) en los que se aplica una o más de las siguientes restricciones;

(i) Y representa -NR²⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR⁴-; -CO-alcanodiil C₁₋₆-NR⁶-; o -NR⁹-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹¹-;

30 (ii) X¹ representa alcanodiilo C₁₋₄, -O- o -S(O)₂-; en particular X¹ representa -S(O)₂-;

(iii) X² representa Het¹, alquindiilo C₂₋₄ o -alcanodiil C₁₋₄-NR¹⁴-; en particular X² representa Het¹ o alquindiilo C₂₋₄;

(iv) Q representa hidrógeno;

35 (v) R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno;

(vi) R³ representa hidrógeno;

40 (vii) R⁹, R¹⁰ y R²⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno, alcanodiilo C₁₋₄ o alcanodiilo C₁₋₄ sustituido con morfolinilo o piperazinilo; en particular R⁹, R¹⁰ y R²⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

(viii) R⁴ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

45 (ix) R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

(x) Het¹ representa piperidinilo o piperazinilo;

50 (xi) Het² representa morfolinilo.

También son de interés aquellos compuestos de fórmula (Ib) en los que se aplica una o más de las siguientes restricciones;

55 (i) R¹ representa hidrógeno, morfolinilo, halo, ciano o metoxilo; en particular hidrógeno

(ii) R² representa hidrógeno, halo o metoxilo; en particular R² representa hidrógeno;

(iii) R³ representa hidrógeno;

60 (iv) R⁹, R¹⁰ y R²⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo o isopropilo; más en particular R⁹, R¹⁰ y R²⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

(v) R⁴ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

65 (vi) R¹⁴ representa hidrógeno o metilo;

(vii) Het¹ representa piperazinilo.

5 Otra realización interesante de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) en los que; Y representa -NR⁵-CO-alcanodiil C₁₋₆; X¹ representa -O-; X² representa -alcanodiil C₁₋₄-NR¹⁴-; R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄. Más en particular, aquellos compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) en los que Y representa -NR⁵-CO-(CH₂)₃₋₄; X¹ representa -O-; X² representa -(CH₂)₃-NR¹⁴-; R⁵ representa hidrógeno, metilo o isopropilo y R¹⁴ representa hidrógeno o metilo.

10 Una realización interesante adicional de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) en los que X¹ está unido en la posición 2', R¹ está en la posición 3' y X² está en la posición 6.

En una realización interesante adicional de la presente invención, los compuestos se seleccionan de:

15 6,9-etano-17,20-eteno-1H-16-oxa-2,3,5,6,9,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona, 18-cloro-2,7,8,12,13,14,15,21-octahidro-

1H-6,9-etano-16,20-meteno-10H-15-oxa-2,3,5,6,9,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10-diona, 19-cloro-2,7,8,11,12,13,14,21-octahidro-

20 1H-6,9-etano-16,20-meteno-10H-15-oxa-2,3,5,6,9,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10-diona, 17-cloro-2,7,8,11,12,13,14,21-octahidro-

25 1H-6,9-etano-17,21-meteno-16-tia-2,3,5,6,9,15,22-heptaazacicloneicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona, 2,7,8,12,13,14,15,22-octahidro-, 16,16-dióxido

1H-6,9-etano-17,21-meteno-16-oxa-2,3,5,6,9,22-hexaazacicloneicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona, 18-cloro-2,7,8,12,13,14,15,22-octahidro-

30 1H-6,9-etano-15,19-meteno-14-oxa-2,3,5,6,9,20-hexaazacicloneicosa[1,2,3-cd]indeno-16-carbonitrilo, 2,7,8,10,11,12,13,20-octahidro-1,10-dioxo-

1H-6,9-etano-16,20-meteno-10H-15-oxa-2,3,5,6,9,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-17-carbonitrilo, 2,7,8,11,12,13,14,21-octahidro-1,10-dioxo-

35 1H-6,9-etano-16,20-meteno-2,3,5,6,9,14,21-heptaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona, 2,7,8,12,13,14,15,21-octahidro-14-metil-

40 10H-6,9-etano-21,17-meteno-1H-2,3,5,6,9,15,22-heptaazacicloneicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10-diona, 18-fluoro-2,7,8,11,12,13,14,15,16,22-decahidro-15-(1-metiletil)-

20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,10,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona, 6,7,8,9,10,13,14,21-octahidro-17-metoxi-6,10-dimetil-

45 1H-19,15-meteno-14-oxa-2,3,5,6,9,20-hexaazacicloneicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona, 2,6,7,8,9,12,13,20-octahidro-16-metoxi-6-metil-9-(1-metiletil)-

20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,10,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona, 6,7,8,9,10,13,14,21-octahidro-17-metoxi-10-metil-

50 20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,10,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona, 6,7,8,9,10,13,14,21-octahidro-10-metil-

1H-21,17-meteno-16-oxa-2,3,5,6,9,22-hexaazacicloneicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona, 2,6,7,8,9,12,13,14,15,22-decahidro-18-metoxi-9-metil-

55 20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,9,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10-diona, 2,6,7,8,9,11,12,13,14,21-decahidro-17-metoxi-9-metil-

60 1H-21,17-meteno-16-oxa-2,3,5,6,9,22-hexaazacicloneicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona, 18-cloro-2,6,7,8,9,12,13,14,15,22-decahidro-6-metil-

20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,10,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona, 17-cloro-6,7,8,9,10,13,14,21-octahidro-10-metil-

65 21,17-meteno-17H-2,3,5,6,10,15,22-heptaazacicloneicosa[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona,

6,7,8,9,10,13,14,15,16,22-decahidro-10,15-dimetil-

1H-19,15-meteno-14-oxa-2,3,5,6,9,20-hexaazaciclononadeca[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona, 2,6,7,8,9,12,13,20-octahidro-9-metil-16-(4-morfolinil)-

5

21,17-meteno-17H-2,3,5,6,10,15,22-heptaazacicloheneicosa[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona, 6,7,8,9,10,13,14,15,16,22-decahidro-18,19-dimetoxi-10,15-dimetil-

10

21,17-meteno-17H-2,3,5,6,10,15,22-heptaazacicloheneicosa[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona, 6,7,8,9,10,13,14,15,16,22-decahidro-10,15-dimetil-18-(4-morfolinil)-

o un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos.

15 En una realización particular de la presente invención los compuestos se seleccionan de:

1H-21,17-meteno-16-oxa-2,3,5,6,9,22-hexaazacicloheneicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona, 18-cloro-2,6,7,8,9,12,13,14,15,22-decahidro-6-metil-

20

20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,10,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona, 6,7,8,9,10,13,14,21-octahidro-10-metil-

1H-21,17-meteno-16-oxa-2,3,5,6,9,22-hexaazacicloheneicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona, 2,6,7,8,9,12,13,14,15,22-decahidro-18-metoxi-9-metil-

25

20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,9,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10-diona, 2,6,7,8,9,11,12,13,14,21-decahidro-17-metoxi-9-metil-

30

20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,10,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona, 6,7,8,9,10,13,14,21-octahidro-17-metoxi-6,10-dimetil-

1H-19,15-meteno-14-oxa-2,3,5,6,9,20-hexaazaciclononadeca[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona, 2,6,7,8,9,12,13,20-octahidro-16-metoxi-6-metil-9-(1-metiletil)-

35

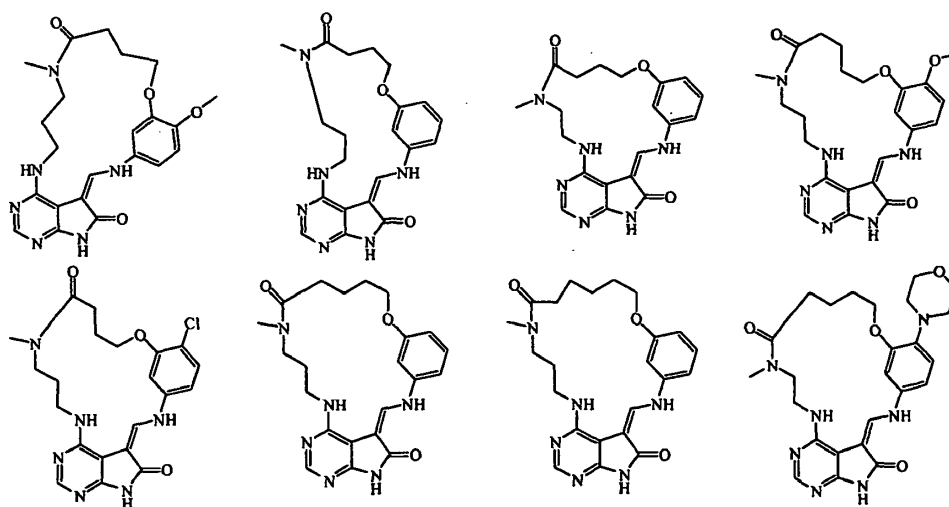
20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,10,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona, 6,7,8,9,10,13,14,21-octahidro-17-metoxi-10-metil-

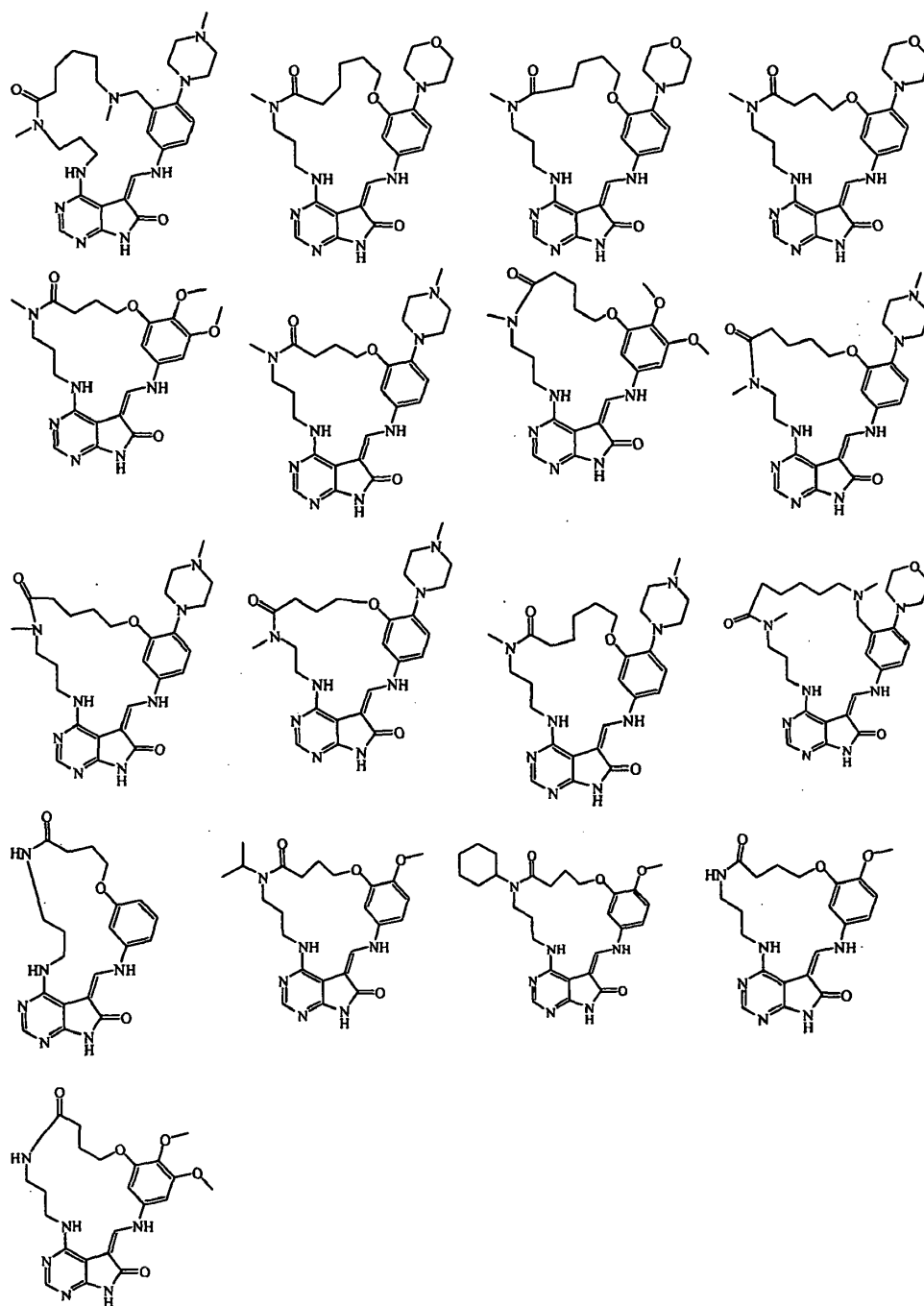
o un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos.

40

Una realización interesante adicional de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), incluyendo las formas de N-óxido e isómeros estereoquímicos de los mismos, seleccionados del grupo que consiste en;

45





o las sales de adición y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 10 Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante cualquiera de varios procedimientos sintéticos convencionales usados comúnmente por los expertos en la técnica de la química orgánica y se describen 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); J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 130-137. Los compuestos se preparan generalmente a partir de materiales de partida que están o bien disponibles comercialmente o bien se preparan por medios convencionales obvios para los expertos en la técnica.
- 15

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

- 20 Haciendo referencia al esquema 1, los compuestos de fórmula (I) en los que X^2 es una amina o bien como -alcanodiil $C_{1-4}-NR^{14}$ - o bien como parte de Het^1 , y en los que Y representa

$-NR^{20}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^4$; $-NR^5-CO-$ alcanodiil C_{1-6} ; $-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^6$;

-NR⁷-alcanodiil C₁₋₆-NR⁸-CO-alcanodiil C₁₋₆-; -CO-alcanodiil C₁₋₆-;

-NR⁹-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹¹-;

5

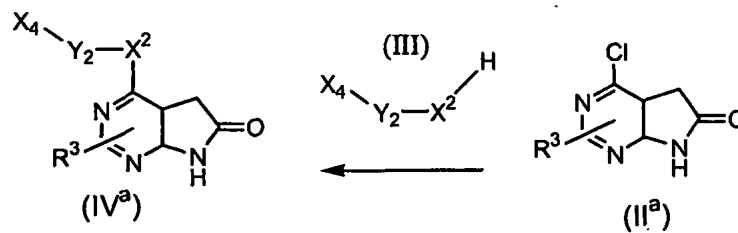
-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹²-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹³- o

-NR¹⁶-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁷-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR²¹-;

10 se preparan generalmente haciendo reaccionar los derivados de 4-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina (IIa) o los derivados de 4-yodo-isatina (IIb), con una amina (III) apropiada usando condiciones conocidas en la técnica.

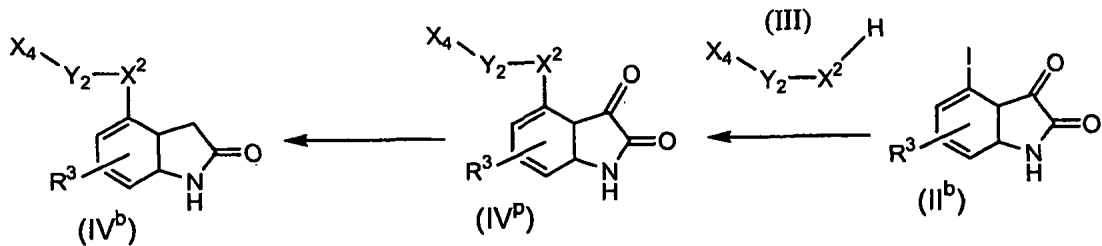
Esquema 1

15 Esquema 1A (productos intermedios de fórmula (IV) en la que Z es N)

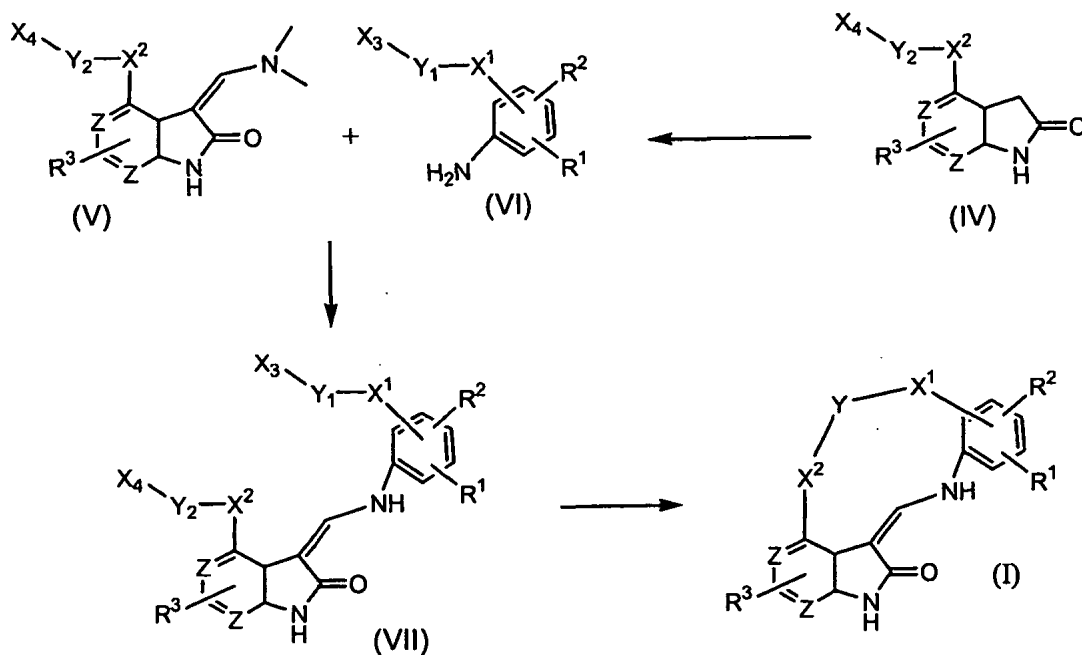


Esquema 1B (productos intermedios de fórmula (IV) en la que Z es CH)

20



Esquema 1C



X^2 es una amina apropiada, o bien como $-alcanodiil C_{1-4}-NR^{14}$ o bien como parte de Het^1 ;

5 Z representa N o CH; Y_1 e Y_2 representan cada uno independientemente, por ejemplo, un enlace directo;

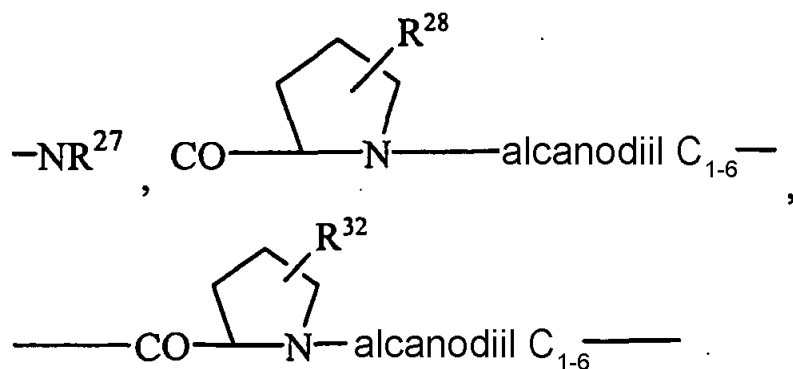
$-NR^{20}$; $-NR^5$; $-CO-alcanodiil C_{1-6}$; $-NR^7-alcanodiil C_{1-6}-NR^8$;

$-NR^9-CO-alcanodiil C_{1-6}-NR^{10}$; $-CO-alcanodiil C_{1-6}-NR^{10}-CO-alcanodiil C_{1-6}$

10

NR^{11} , $-NR^{25}-CO-alcanodiilo C_{1-6}$, $-NR^{26}-alcanodiilo C_{1-6}$

$-NR^9$, $-NR^{16}-alcanodiil C_{1-6}-NR^{17}$ or $-CO-alcanodiil C_{1-6}-NR^w$



15

en la que R^w representa $R^4, R^6, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{21}$ y en la que $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{16}, R^{17}, R^{20}, R^{21}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{32}$ y R^{31} se definen como para los compuestos de fórmula (I);

20 X^3 y X^4 junto con el resto funcional al que están unidos representan un grupo funcional protegido, tal como por ejemplo, un éster o una amina primaria o secundaria protegidos con terc-butoxicarbonilo (Boc), que tras la reacción (después de desprotección) producen junto con el sustituyente Y_1 , respectivamente Y_2 al que están unidos, el radical Y bivalente que se define como

25 $-alcanodiil C_{1-6}-O-$;

$-alcanodiil C_{1-6}-NR^{15}$,

-alcanodiil C₁₋₆-NR²⁴-CO-alcanodiil C₁₋₆-;

-NR⁵-CO-alcanodiil C₁₋₆-;

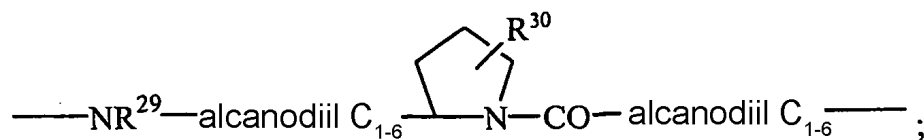
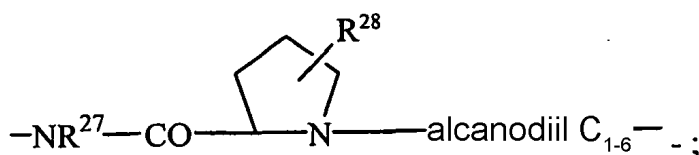
5 -NR²⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR⁴;

-NR⁷-alcanodiil C₁₋₆-NR⁸-CO-alcanodiil C₁₋₆;

10 -NR²⁵-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR²⁶-alcanodiil C₁₋₆;

-NR¹⁶-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁷-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR²¹-;

-NR⁹-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹¹-;

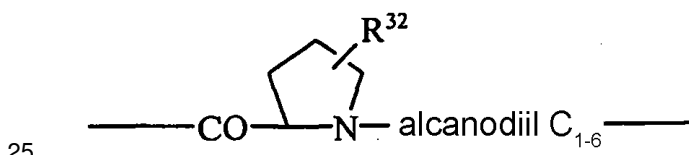


-CO-alcanodiil C₁₋₆-;

20 -CO-alcanodiil C₁₋₆-NR⁶-;

-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR³¹-alcanodiil C₁₋₆-;

-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹²-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹³-; o

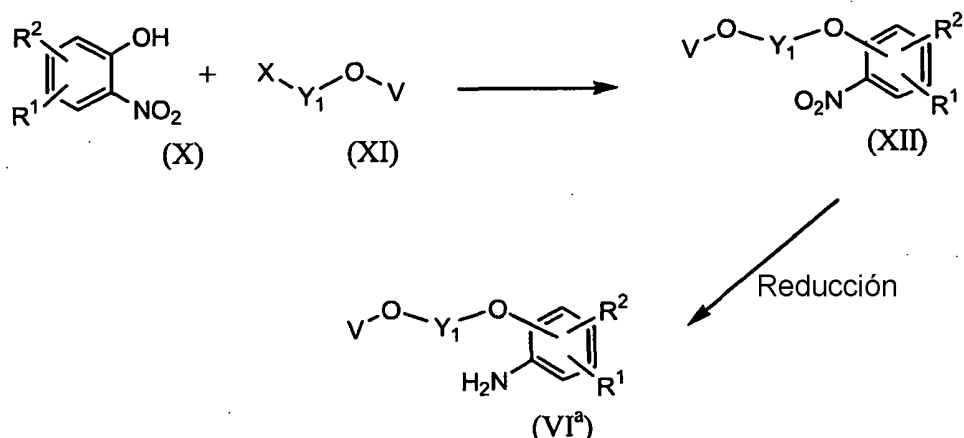


en los que cada uno de dichos alcanodiilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o Ar¹¹;

30 En el caso de los derivados de 4-cloro-pirrololo[2,3-d]pirimidina (esquema 1A, II^a), la amina se acopla por ejemplo, agitando los reactivos a una temperatura elevada (70-100°C) opcionalmente en un disolvente apropiado tal como propano-2-ol, 1-butanol o DMSO en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (DIPEA) y similares para proporcionar el producto intermedio de fórmula (IV^a). En el caso del derivado de 4-yodo-isatina (esquema 1B, II^b), el acoplamiento de la amina se cataliza usando sales de cobre o níquel tales como, por ejemplo, Cu₂O, CuI o Ni(CO)₄. La reducción del derivado de isatina (IV^b), tal como por ejemplo, usando la reducción de Wolff-Kishner en la que el derivado de isatina se calienta con hidrato de hidrazina, opcionalmente en presencia de una base tal como NaOH o KOH, proporciona el producto intermedio de fórmula (IV^b). Los productos intermedios comunes de fórmula (IV) así obtenidos se convierten posteriormente en los andamiajes de dimetilen-amina (V) mediante reacción con un exceso de dimetilacetal de dimetilformamida (DMFDMA) a temperatura ambiente. La reacción adicional con una anilina (VI) apropiada proporciona los productos intermedios abiertos de fórmula (VII). Esta reacción de transaminación se realiza usando condiciones conocidas en la técnica, tales como por ejemplo usar condiciones catalizadas ácidas (HCl y similares) en un disolvente polar adecuado tal como etanol, propano-2-ol, 1-butanol, acetonitrilo y similares a elevadas temperaturas (60-90°C o temperaturas de reflujo). La desprotección de los productos intermedios de fórmula (VII) tal como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis de T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^a edición, 1998 seguido por el cierre de anillo en condiciones convencionales proporcionan los compuestos macrocíclicos (I) de la presente invención. El cierre de anillo se realiza normalmente en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, por ejemplo, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N,N*-carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfonio (PyBOP), (1-)-3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazol (HBTU) o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) en presencia o ausencia de hidroxibenzotriazol (HOBT).

5 Para aquellos compuestos en los que X¹ representa -O-, las anilinas sustituidas adecuadas de fórmula (VI^a) se preparan generalmente a partir de los nitro-fenoles (X) disponible comercialmente y los ácidos carboxílicos halogenados protegidos en α,ω (ésteres) (XI) en condiciones alcalinas en un disolvente inerte para la reacción, por ejemplo, usando dimetilacetamida (DMA) en presencia de K₂CO₃. El derivado nitro-fenilo resultante (XII) se reduce posteriormente según condiciones convencionales, por ejemplo, usando hierro/HCl, para proporcionar las anilinas sustituidas de fórmula (VI^a) (esquema 2).

10 Esquema 2

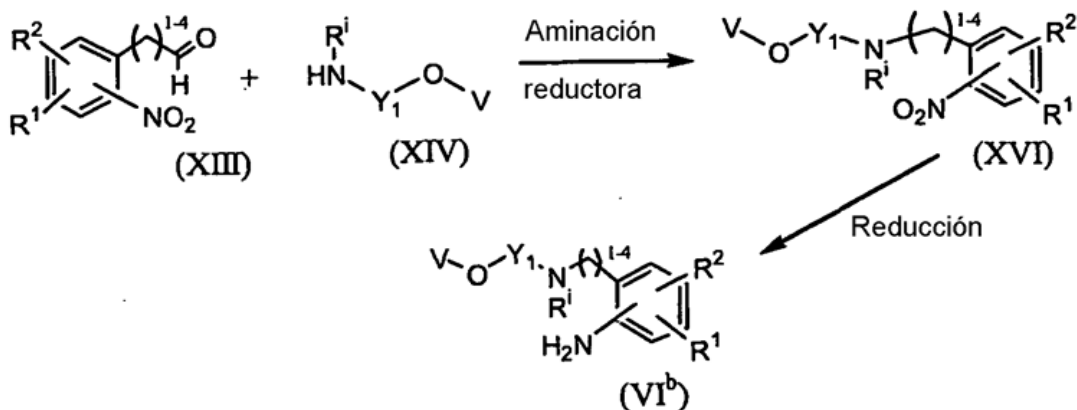


X representa un halógeno tal como por ejemplo, Cl, Br e I;

15 V representa hidrógeno o un grupo protector tal como, por ejemplo, metilo, etilo o t-butilo; otros sustituyentes se definen como en el esquema 1.

20 Para aquellos compuestos en los que X¹ representa un alcanodiilo C₁₋₄, las anilinas sustituidas adecuadas de fórmula (VI^b) se preparan generalmente a partir de los 2- o 3-nitro-benzaldehídos (XIII) disponibles comercialmente y los ésteres sustituidos con amina (XIV) mediante aminación reductora en condiciones convencionales (esquema 3), por ejemplo usando NaBH₄ y NaBH(OAc)₃ como agentes reductores en etanol como disolvente, proporcionando las nitro-bencilaminas de fórmula (XVI). El producto intermedio de fórmula (XVI) así obtenido se reduce posteriormente según condiciones convencionales, por ejemplo, usando hidrogenólisis (H₂, Pt/C, tiofeno, MeOH) o cloruro de estaño (II) (SnCl₂·H₂O, EtOH) para proporcionar las anilinas sustituidas de fórmula (VI^b).

25 Esquema 3



30 V representa un grupo protector tal como, por ejemplo, metilo, etilo o t-butilo.

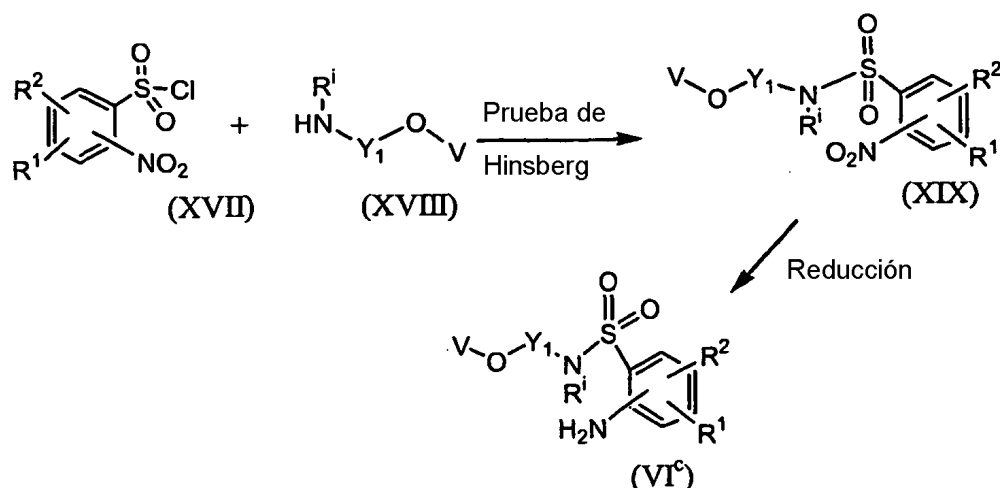
Para mayor claridad del esquema 3, el grupo funcional Rⁱ-NH- que es parte de Y₁ (Y₁ puede definirse como en el esquema 1 anteriormente en el presente documento, excepto para el caso en que Y₁ es un enlace directo y adicionalmente Y₁ también puede representar -NR¹⁵-) se demostró explícitamente en el esquema 3.

R^i corresponde a uno cualquiera de $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{20}$ o R^{21} tal como se definieron para los compuestos de fórmula (I) anteriormente en el presente documento.

5 Otros sustituyentes se definen como en el esquema 1.

Para aquellos compuestos de fórmula (I) en los que X^1 representa $-SO_2-$ e Y^1 representa $-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^W-$ o $-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{10}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{11}-$, las anilinas de fórmula (VI^c) se preparan generalmente a partir de los cloruros de 2- o 3-nitro-bencenosulfonilo (XVII) disponibles comercialmente mediante el tratamiento con una amina (XVIII) apropiada en condiciones convencionales, también conocido como la prueba de Hinsberg, es decir la reacción se realiza en base acuosa (NaOH o KOH), y el reactivo de cloruro de bencenosulfonilo está presente como un aceite insoluble. El derivado de sulfonamida (XIX) a partir de aminas secundarias se recuperará como un sólido insoluble. El derivado de sulfonamida a partir de aminas primarias es ácido y se disolverá en la base acuosa. La acidificación de esta disolución precipita entonces la sulfonamida de la amina primaria. El derivado de sulfonamida resultante (XIX) se reduce posteriormente según condiciones convencionales, por ejemplo, usando hierro/HCl, para proporcionar las anilinas sustituidas de fórmula (VI^c) (esquema 4).

Esquema 4



20

V representa un grupo protector tal como, por ejemplo, metilo, etilo o t-butilo.

Para mayor claridad del esquema 4, el grupo funcional R^i-NH- que es parte de Y_1 (Y_1 puede definirse como en el esquema 1 anteriormente en el presente documento, excepto para el caso en que Y_1 es un enlace directo y adicionalmente Y_1 también puede representar $-NR^{15}-$) se mostró explícitamente en el esquema 4.

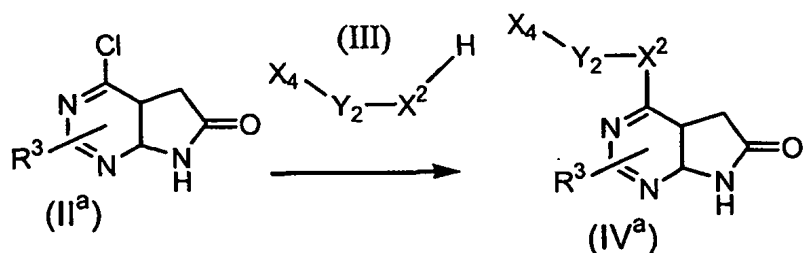
R^i corresponde a uno cualquiera de $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{20}$ o R^{21} tal como se definieron para los compuestos de fórmula (I) anteriormente en el presente documento.

30

Otros sustituyentes se definen como en el esquema 1.

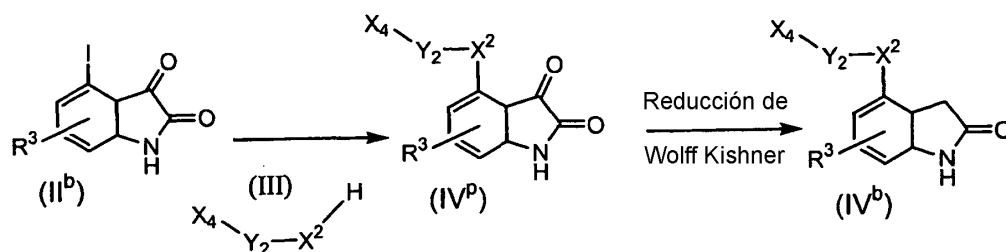
Para aquellos compuestos de fórmula (Ia) en los que X^2 es una amina apropiada, o bien como $-alcanodiil C_{1-4}-NR^{14}-$ o bien como parte de Het^1 , los derivados de pirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula (IV^a) se obtienen haciendo reaccionar los derivados de 4-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina (II^a), con una amina (III) apropiada usando condiciones conocidas en la técnica, tales como por ejemplo, agitando los reactivos a una temperatura elevada (70-100°C) opcionalmente en un disolvente apropiado tal como propano-2-ol, 1-butanol o DMSO en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (DIPEA) y similares (esquema 5).

40 Esquema 5



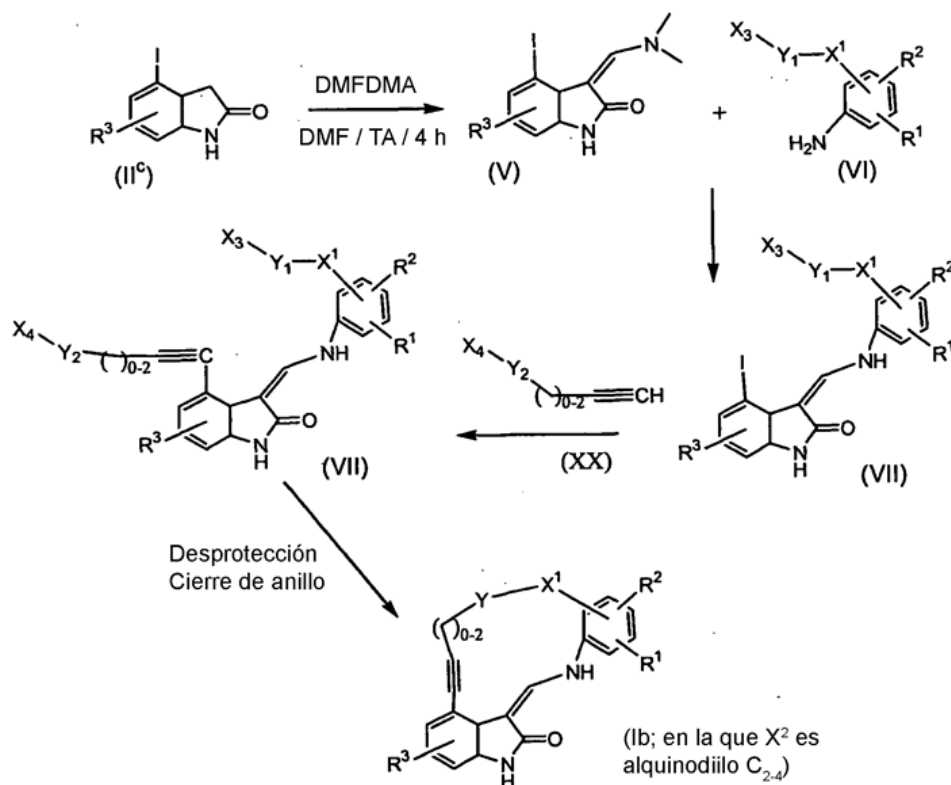
- 5 Para aquellos compuestos de fórmula (Ib) en los que X^2 representa una amina apropiada, o bien como -alcanodiil $C_{1-4-NR^{14}}$ o bien como parte de Het^1 , los derivados de 2-oxindol de fórmula (IV^b) se obtienen haciendo reaccionar los
- 10 derivados de 4-yodo-isatina (II^b), con una amina (III) apropiada usando condiciones conocidas en la técnica, tales como por ejemplo, agitando los reactivos en condiciones catalizadas por cobre o níquel (por ejemplo, usando sales de cobre o níquel tal como, por ejemplo, Cu_2O , CuI o $Ni(CO)_4$) a una temperatura elevada (70-100°C) opcionalmente en un disolvente apropiado tal como propano-2-ol, 1-butanol o DMSO en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (DIPEA) y similares. La reducción posterior del derivado de isatina (IV^p) proporciona los derivados de 2-oxindol de fórmula (IV^b) (esquema 6).

Esquema 6



- 15 Para aquellos compuestos de fórmula (Ib) en los que X^2 representa alquindiilo C_{2-4} , la acumulación secuencial de las moléculas difiere del esquema 1 de síntesis general. En una primera etapa, el derivado de 4-yodo oxindol (II^c) se trata con el exceso de DMFDMA (citado anteriormente) seguido por la reacción de transaminación con la anilina (VI) usando condiciones conocidas en la técnica tales como las proporcionadas en el esquema 1 anteriormente en el presente documento. Sólo entonces se introduce el alquindiilo C_{2-4} usando un compuesto de fórmula general (XX) usando, por ejemplo, la reacción de Sonogashira tal como se comentó en el esquema 6 anteriormente en el presente documento. La desprotección y el cierre de anillo (citados anteriormente) proporcionan los compuestos de fórmula (Ib) en los que X^2 representa alquindiilo C_{2-4} (esquema 7).

25 Esquema 7



5 X² es de alquindiilo C₂₋₄; Z representa N o CH; Y₁ e Y₂ representan cada uno independientemente -NR²⁰-; -NR⁵-; -CO-alcanodiil C₁₋₆-; -NR⁷-alcanodiil C₁₋₆-NR⁸-; -NR⁹-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁰-; -CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹¹-;

-NR⁹, -NR¹⁶-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁷- o -CO-alcanodiil C₁₋₆-NR^w- en el que R^w representa R⁴, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³, R²¹ y en el que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁶, R¹⁷, R²⁰ y R²¹ se definen como para los compuestos de fórmula (I);

10 X³ y X⁴ juntos con el resto funcional al que están unidos representan un grupo funcional protegido, tal como, por ejemplo, un éster o una amina primaria o secundaria protegidos con terc-butoxicarbonilo (Boc), que tras la reacción (después de la desprotección) producen en combinación con el sustituyente Y₁, respectivamente Y₂ al que están unidos, el radical Y bivalente que se define como

15 -NR²⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR⁴-; -NR⁵-CO-alcanodiil C₁₋₆-; -CO-alcanodiil C₁₋₆-NR⁶-;

-NR⁷-alcanodiil C₁₋₆-NR⁸-CO-alcanodiil C₁₋₆-; -CO-alcanodiil C₁₋₆-;

20 -NR⁹-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹¹-;

-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹²-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹³- o

-NR¹⁶-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁷-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR²¹-;

25 Se proporcionan ejemplos más específicos para la síntesis de compuestos de fórmula (I) en los ejemplos a continuación en el presente documento.

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

- 30 (i) eliminar cualquier grupo protector restante;
- (ii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en un compuesto de fórmula (I) adicional o una forma protegida del mismo;
- 35 (iii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en un N-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;

(iv) convertir un N-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;

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

10 (vi) cuando se obtiene el compuesto de fórmula (I) como una mezcla de enantiómeros (R) y (S), resolver la mezcla para obtener el enantiómero deseado.

Los compuestos de fórmula (I), N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos pueden convertirse en compuestos adicionales según la invención usando procedimientos conocidos en la técnica.

15 Los expertos en la técnica apreciarán que, en los procedimientos descritos anteriormente, puede ser necesario bloquear 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 tetrahidropirano. Los grupos protectores adecuados para amino incluyen terc-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen o ésteres alquílicos C₍₁₋₆₎ o bencílicos.

25 Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de N-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos de 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 (I) 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 peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico halosustituido, por ejemplo ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo hidroperóxido de t.butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

40 Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que, las indolin-2-onas y aza-indolin-2-onas tal como se definieron anteriormente en el presente documento presentan una actividad antitumoral potente. Sin querer 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 la mitosis celular y que conducen a catástrofe citogenética en el caso de actividad aberrante.

45 Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar los compuestos de la presente invención para su uso como medicamento. Tal como se usa en el presente documento, los compuestos de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) tal como se definieron anteriormente en el presente documento, incluyendo todos los subgrupos y combinaciones de los mismos.

50 En un aspecto, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos de la proliferación celular, 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 de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, rectal o de estómago y carcinomas papilares (tales como cáncer de tiroides papilar) así como en cánceres de células escamosas de la cabeza y el cuello y en cánceres de esófago incluyendo cáncer de orofaringe. En un aspecto adicional, la invención también proporciona el uso de los compuestos de indolin-2-onas y aza-indolin-2-onas macrocíclicas como anticonceptivos masculinos.

60 En un objetivo adicional de la presente invención, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas a través de la actividad de GSK-3 tales como trastorno bipolar (en particular, depresión maníaca), diabetes, enfermedad de Alzheimer, leucopenia, FTDP-17 (demencia frontotemporal asociada con enfermedad de Parkinson), degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, atrofia sistémica múltiple, 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 debido a encefalitis, enfermedades priónicas con ovillos, panencefalitis esclerosante subaguda, degeneración del lóbulo frontal (DLF), enfermedad por granos argirófilos, panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) (complicación tardía de infecciones virales en el sistema

nervioso central), enfermedades inflamatorias, depresión, cáncer, trastornos dermatológicos tales como calvicie, 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.

5 En consecuencia, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento de una variedad de estados y trastornos, incluyendo, pero sin limitarse a enfermedad de Alzheimer; diabetes, en particular diabetes tipo 2 (diabetes no insulino dependiente); trastorno bipolar; 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 de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, de vejiga, rectal o de estómago y carcinomas papilares (tales como cáncer de tiroides papilar) así como en cánceres de células escamosas de la cabeza y el cuello y en cánceres de esófago incluyendo cáncer de orofaringe; dolor, en particular dolor neuropático; depresión; enfermedades inflamatorias incluyendo alergias y asma, EM, AR, arteriosclerosis, artritis o EII. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente seres humanos como anticonceptivos masculinos.

15 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 única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, pueden administrarse un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) y un agente terapéutico juntos al paciente en una única composición de dosificación oral tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas.

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

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

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino, carboplatino u oxaliplatino;

35 - compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel o docetaxel;

- inhibidores de la topoisomerasa I, tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecán o topotecán;

40 - inhibidores de la topoisomerasa II, tales como derivados antitumorales de podofilotoxina, 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;

45 - agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina o lomustina;

- derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina, idarubicina o mitoxantrona;

50 - anticuerpos contra HER2, por ejemplo, trastuzumab;

- antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos, por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, droloxifeno, faslodex o raloxifeno;

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

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

60 - inhibidores de la ADN metiltransferasa, por ejemplo, azacitidina;

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

- inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;

65 - inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo, butirato de sodio, suberoilánilida ácido hidroxámico

(SAHA), R306465, JNJ26481585 y tricostatina A;

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

5 - Yondelis;

- inhibidores de la telomerasa, por ejemplo, telomestatina;

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

10

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 ion.

15 El término “compuestos de taxano” indica una clase de compuestos que tienen el sistema de anillos de taxano y están relacionados con o se derivan de extractos de ciertas especies de árboles de tejo (*Taxus*).

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 la proliferación celular. Existen dos clases de topoisomerasas en células eucariotas, concretamente el tipo I y el tipo II. La topoisomerasa I es una enzima monomérica de peso molecular de aproximadamente 100.000. La enzima se une al ADN e introduce una rotura monocatenaria transitoria, desenrolla la doble hélice (o permite que se desenrolle) y posteriormente vuelve a sellar la rotura antes de disociarse de la cadena de ADN. La topoisomerasa II tiene un mecanismo de acción similar que implica la inducción de la rotura de cadena de ADN o la formación de radicales libres.

20

El término “compuestos de camptotecina” se usa para indicar compuestos que están relacionados con 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*.

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

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

35

El término “agentes alquilantes” abarca un grupo diverso de productos químicos que tienen la característica común de que tienen la capacidad para aportar, en condiciones fisiológicas, grupos alquilo a macromoléculas biológicamente vitales tales como ADN. Con la mayor parte de los agentes más importantes, tales como las mostazas de nitrógeno 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 síntesis de ADN y división celular. La capacidad de los agentes alquilantes para interferir en la integridad y función del ADN en tejidos en rápida proliferación proporciona la base para sus aplicaciones terapéuticas y para muchas de sus propiedades tóxicas.

40

El término “derivados de antraciclina antitumorales ” comprende antibióticos obtenidos a partir del hongo *Strep. peuticus var. caesius* y sus derivados, caracterizados por tener una estructura de anillo de tetraciclina con un azúcar poco común, la daunosamina, unido mediante un enlace glicosídico.

50 Se ha mostrado que la amplificación de la proteína receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en carcinomas de mama primarios se correlaciona con un mal pronóstico clínico para determinados pacientes. Trastuzumab es un anticuerpo contra la cadena kappa de IgG1 monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante altamente purificado que se une con alta afinidad y especificidad al dominio extracelular del receptor HER2.

55

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

60

En las mujeres posmenopáusicas, la fuente principal de estrógenos circulantes procede 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 estrógenos a través de la inhibición o inactivación de la aromatasa es un tratamiento eficaz y selectivo para algunas pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama

65

hormonodependiente.

El término “agente antiestrógenos” se usa en el presente documento para incluir no sólo antagonistas del receptor de estrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos sino también inhibidores de la aromatasas tal como se comentó anteriormente.

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

Los cambios en la metilación del ADN se encuentran entre las anomalías más comunes en la neoplasia de seres humanos. La hipermetilación dentro de los promotores de los genes seleccionados está asociada normalmente con la inactivación de los genes implicados. El término “inhibidores de la ADN metiltransferasa” se usa para indicar compuestos que actúan a través de la inhibición farmacológica de la ADN metiltransferasa y la reactivación de la expresión de genes supresores de tumores.

El término “inhibidores de cinasas” comprende inhibidores de cinasas potentes que están implicados en la progresión del ciclo celular y la muerte celular programada (apoptosis).

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 un efecto sobre la proliferación y supervivencia de células malignas.

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

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

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

El término “inhibidor de metaloproteinasas 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 “radiosensibilizante” y/o “quimiosensibilizante”.

Se sabe que los radiosensibilizantes 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 los radiosensibilizantes en la bibliografía, incluyendo: radiosensibilizantes celulares hipóxicos (por ejemplo, compuestos de 2-nitroimidazol, y compuestos de dióxido de benzotriazina) que imitan al oxígeno o alternativamente se comportan como agentes biorreductores en hipoxia; los radiosensibilizantes celulares no hipóxicos (por ejemplo, pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN y se incorporan preferentemente en el ADN de células cancerosas y promueven de ese modo la rotura inducida por radiación de moléculas de ADN y/o impiden los mecanismos normales de reparación de ADN; y se han planteado como hipótesis otros posibles mecanismos de acción diversos para los radiosensibilizantes en el tratamiento de la enfermedad. Actualmente, muchos protocolos de tratamiento del cáncer emplean radiosensibilizantes junto con radiación de rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizantes 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, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxiurea, cisplatino, y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos. La terapia fotodinámica (TFD) de cánceres emplea luz visible como activador de radiación del agente sensibilizante. Los ejemplos de radiosensibilizantes fotodinámicos incluyen los siguientes, pero no se limitan a: derivados de hematoporfirina, Photofrin, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feorbida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc, y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos. Los radiosensibilizantes pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos, incluyendo pero sin limitarse a: compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizantes en las células diana; compuestos que controlan el flujo de productos terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterápicos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales que pueden usarse junto con los radiosensibilizadores incluyen, pero no se limitan a: 5-fluorouracilo, leucovorina, 5'-amino-5'-desoxitimidina, oxígeno, carbógeno, transfusiones de glóbulos rojos, perfluorocarbonos (por

ejemplo, Fluosol 10 DA), 2,3-DPG, BW12C, bloqueantes de canales de calcio, pentoxifilina, compuestos antiangiogénicos, hidralazina y LBSO. Los ejemplos de agentes quimioterápicos que pueden usarse junto con radiosensibilizantes incluyen, pero no se limitan a: adriamicina, camptotecina, carboplatino, cisplatino, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, interferón (alfa, beta, gamma), interleucina 2, irinotecán, paclitaxel, topotecán, y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

Los quimiosensibilizantes pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos, incluyendo pero sin limitarse a: compuestos que promueven la incorporación de quimiosensibilizantes en las células diana; compuestos que controlan el flujo de productos terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterápicos que actúan sobre el tumor u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad

En vista de las propiedades farmacológicas descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) o cualquier subgrupo de los mismos, sus N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas, pueden usarse como medicamento. En particular, los presentes compuestos pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de uno cualquiera de los estados patológicos mencionados anteriormente en el presente documento. En particular, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer; diabetes, en particular diabetes tipo 2 (diabetes no insulino dependiente); trastorno bipolar; 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 de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, de vejiga, rectal o de estómago y carcinomas papilares (tales como cáncer de tiroides papilar) así como en cánceres de células escamosas de la cabeza y el cuello y en cánceres de esófago incluyendo cáncer de orofaringe; dolor, en particular dolor neuropático; depresión; enfermedades inflamatorias incluyendo alergias y asma, EM, AR, arteriosclerosis, artritis o EII.

En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib), se proporciona un método de tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen o un método de prevención que animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, padezcan una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento, tales como enfermedad de Alzheimer; diabetes, en particular diabetes tipo 2 (diabetes no insulino dependiente); trastorno bipolar; 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 de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, de vejiga, rectal o de estómago y carcinomas papilares (tales como cáncer de tiroides papilar) así como en cánceres de células escamosas de la cabeza y el cuello y en cánceres de esófago incluyendo cáncer de orofaringe; dolor, en particular dolor neuropático; depresión; enfermedades inflamatorias incluyendo alergias y asma, EM, AR, arteriosclerosis, artritis o EII. Dichos métodos comprenden la administración, es decir la administración sistémica o tópica, preferiblemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), una forma de N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una posible forma estereoisomérica 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 otros, 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 ha de administrarse como agente terapéutico para tratar trastornos de la proliferación celular tales como cáncer, artritis reumatoide, reestenosis y aterosclerosis, se determinará caso por caso por el médico encargado.

Generalmente, una dosis adecuada es una que da como resultado en una concentración de los compuestos de la presente invención en el sitio de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200 μ M, y más normalmente de 5 nM a 50 μ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, probablemente se le administrará a un paciente que necesita tratamiento 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 en el presente documento principio activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico, variará por supuesto sobre la base de caso por caso, variará con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que esté tratándose. También puede incluirse un método de tratamiento que administra el principio activo en un régimen de entre una y cuatro ingestas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos según la invención se formulan preferiblemente antes de la admisión. 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.

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades de la proliferación celular, tales como cáncer, artritis reumatoide, reestenosis y aterosclerosis. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar

enfermedades mediadas a través de la actividad de GSK-3 tales como trastorno bipolar (en particular, depresión maníaca), diabetes, enfermedad de Alzheimer, leucopenia, FTDP-17 (demencia frontotemporal asociada con enfermedad de Parkinson), degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, atrofia sistémica múltiple, 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 debido a encefalitis, enfermedades priónicas con ovillos, panencefalitis esclerosante subaguda, degeneración del lóbulo frontal (DLF), enfermedad por granos argirófilos, panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) (complicación tardía de infecciones virales en el sistema nervioso central), enfermedades inflamatorias, depresión, cáncer, trastornos dermatológicos tales como calvicie, neuroprotección, esquizofrenia, dolor, en particular dolor neuropático. Dichas composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Aunque es posible que el principio activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. En consecuencia, la presente invención proporciona además 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 ser perjudicial para los receptores del mismo.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos en Gennaro *et al.* Remington's Pharmaceutical Sciences (18^a ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o en forma de sal de adición, como el principio activo, se combina 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 una forma farmacéutica unitaria adecuada, preferiblemente, para administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como mediante inhalación, una pulverización nasal, colirios o por medio de una crema, gel, champú o similares. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación 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, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de dosificación unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá normalmente 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 disolución de glucosa. también pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente de potenciación de la penetración y/o un agente humectable adecuado, opcionalmente combinados 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 ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como parche transdérmico, como pipeta para la aplicación en la piel (*spot-on*) o como pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvos, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Los presentes compuestos pueden usarse para administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como mediante inhalación, una pulverización nasal, colirios o por medio de 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 (I), (Ia) o (Ib) usado, el estado particular que esté tratándose, la gravedad del estado que esté tratándose, la edad, el peso, el sexo, el grado del trastorno y estado físico general del paciente particular así como de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, 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

5 En la obtención de los compuestos descritos en los ejemplos a continuación, se siguieron los siguientes protocolos experimentales a menos que se indique lo contrario. A menos que se establezca lo contrario, se agitaron magnéticamente las mezclas de reacción a temperatura ambiente. Cuando se “secaron” las disoluciones, generalmente se secaron sobre un agente de secado tal como Na₂SO₄ o MgSO₄. Cuando se “concentraron” las mezclas, disoluciones y extractos, normalmente se concentraron en un evaporador rotatorio a presión reducida.

10 Se observó que los compuestos abarcados dentro del alcance de esta invención pueden cambiar entre la configuración Z y E, dependiendo de las condiciones en las que se mide la determinación de Z/E. Como consecuencia, los compuestos de la presente invención se producen como una mezcla de isómeros Z y E. La razón de isómeros Z y E varía dependiendo de parámetros tales como, por ejemplo, el disolvente y la temperatura. Cuando se notificó una razón de Z/E en los ejemplos a continuación o en las tablas o en la parte analítica, se midió tal razón mediante RMN en una disolución en DMSO-d₆ a temperatura ambiente tras el equilibrio. Cuando no se notifica la razón de Z/E en los ejemplos a continuación o en las tablas o en la parte analítica, el compuesto es una mezcla de Z/E. Para simplicidad los compuestos siempre se dibujan como el isómero Z, sin embargo tanto los isómeros Z como E son parte de la presente invención.

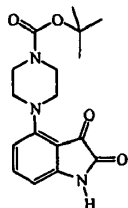
20 A continuación en el presente documento, el término “DMA” significa *N,N*-dimetilacetamida, “DIPEA” significa *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina, “DCM” significa diclorometano, “MeOH” significa metanol, “EtOAc” significa acetato de etilo, “HBTU” significa (1-)-3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-benzotriazolío, “DMF” significa *N,N*-dimetilformamida, “TFA” significa ácido trifluoroacético, “PyBOP” significa hexafluorofosfato de 1-benzotriazolío xitripirrolidinilfosfonio, “EtOH” significa etanol, “X-Phos” significa 2-(díciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri(isopropil)bifenilo, “DIPE” significa diisopropil éter, “THF” significa tetrahidrofurano, “EDC” significa clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, “HOBt” significa 1-hidroxibenzotriazol, “DMSO-d₆” significa dimetilsulfóxido deuterado, “RMN” significa resonancia magnética nuclear y “CL-EM” significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas.

30 Extrelut™ es un producto de Merck KgaA, Darmstadt, Alemania, y es una columna corta que comprende tierra de diatomeas.

A. Preparación de los productos intermedios

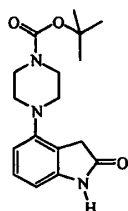
35 Ejemplo A1

a) Preparación del producto intermedio 1



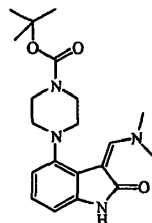
40 Se agitó una mezcla de 4-yodo-1*H*-indol-2,3-diona (0,07 mol), éster 1,1-dimetiletilico del ácido 1-piperazincarboxílico (0,124 mol), Cu₂O (0,100 g) en DIPEA (25 ml) y DMA (500 ml) durante 20 horas a 125°C. Se evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo esta mezcla con DCM (3 x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: DCM/MeOH 96,5/3,5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se cristalizó este residuo (18 g) en CH₃CN. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 13,6 g de producto intermedio 1 (58,6%).

50 b) Preparación del producto intermedio 2



Se agitó una mezcla de producto intermedio 1 (0,054 mol) en monohidrato de hidrazina (60 ml) y EtOH (240 ml) y se calentó durante una hora a 150°C en un horno de microondas. Se evaporó el disolvente. Se extrajo el residuo con DCM (3 x). Se secó la fase orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo en agua. Se retiró mediante filtración el precipitado, se lavó con agua y se secó a vacío. Rendimiento: 14,4 g de producto intermedio 2.

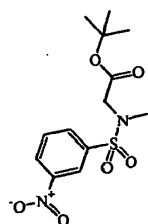
c) Preparación del producto intermedio 3



Se agitó una mezcla de producto intermedio 2 (0,045 mol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (0,060 mol) en DMF (100 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (700 ml). Se retiró mediante filtración el precipitado resultante y se secó (vacío). Rendimiento: 13 g de producto intermedio 3.

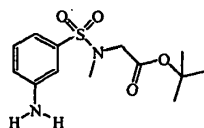
15 Ejemplo A2

a) Preparación del producto intermedio 4



Se agitó una mezcla de clorhidrato de éster 1,1-dimetileílico de N-metilglicina (0,01 mol), NaOH (0,8 mol) en H₂O (125 ml) y tolueno (200 ml) a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de 3-nitrobenenosulfonilo (0,01 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante 60 minutos a 90°C. Se enfrió la mezcla de reacción. Se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa una vez más con tolueno. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en DIPE. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó (vacío). Rendimiento: 27,7 g de producto intermedio 4 (83,9%).

b) Preparación del producto intermedio 5

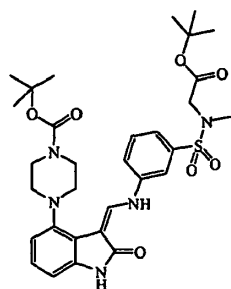


Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio 4 (0,084 mol) en THF (500 ml) a temperatura ambiente con Pd/C (al 10%) (5 g) como catalizador. Tras la captación de H₂ (3 equiv.), se retiró mediante filtración el catalizador sobre Dicalite y se evaporó el filtrado. Se cristalizó el residuo en DIPE. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó (vacío). Rendimiento: 22,6 g de producto intermedio 5 (89,7%).

Ejemplo A3

a) Preparación del producto intermedio 6

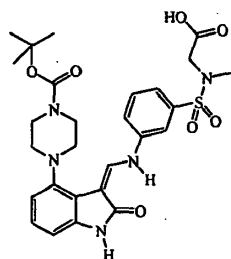
40



5 Se agitó una mezcla de producto intermedio 3 (0,0053 mol), producto intermedio 5 (1,6 g) y HCl/2-propanol (1 ml) en EtOH (100 ml) y se sometió a reflujo durante 20 horas. Se evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo con agua y se alcalinizó con NaOH 1 N. Se extrajo esta mezcla con DCM (2 x). Se lavó la fase orgánica separada con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo (3 g) en CH₃CN. Se recrystalizó una primera fracción en DIPE, se retiró mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,25 g de producto en bruto (CL-EM: el 43% de producto intermedio 5 y el 50% de producto intermedio 6).

10 Se recrystalizó una segunda fracción en DIPE, se retiró mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,7 g de producto intermedio 6.

b) Preparación del producto intermedio 7

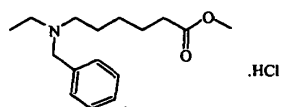


15 Se agitó una mezcla de producto intermedio 6 (0,7 g; resultan de la segunda fracción en A3.a) en una disolución de NaOH (20 ml; 1 N), THF (40 ml) y MeOH (20 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con HCl (20 ml; 1 N). Se evaporó parcialmente el disolvente hasta que resultó precipitación. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó (vacío). Rendimiento: producto intermedio 7(a). Se repitió el mismo procedimiento con el producto intermedio 6 (0,25 g, de producto en bruto resultan de la primera fracción en A3.a), produciendo una segunda cantidad de producto intermedio 7(b). Se combinaron ambas fracciones de producto intermedio 7 (a) + (b), produciendo 0,75 g (88%) de producto intermedio 7.

20

25 Ejemplo A4

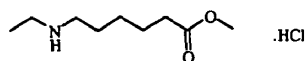
a) Preparación del producto intermedio 8



30 Se hizo reaccionar una mezcla de éster metílico del ácido 6-oxohexanoico (en bruto), N-etilbencenometanamina (16,2 g, 0,12 mol) y MeOH (200 ml) con Pd/C al 10% (2 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (1 ml; al 4% en DIPE). Tras la captación de H₂ (1 equivalente), se filtró la mezcla de reacción a través de una pequeña capa de Dicalite y se evaporó el disolvente. Se añadió DCM (100 ml) al residuo y se añadió cloruro de acetilo (0,6 ml) para eliminar el exceso de N-etilbencenometanamina. Se evaporó el disolvente y se añadió MeOH (100 ml) al residuo. Se enfrió esta mezcla con hielo y se añadió SOCl₂ (7,5 g, 0,12 moles). Se concentró la mezcla de reacción y se lavó el concentrado 3 veces con tolueno (100 ml). Entonces se evaporaron todos los disolventes. Rendimiento: 27 g de producto intermedio 8 (sal de HCl).

35

40 b) Preparación del producto intermedio 9



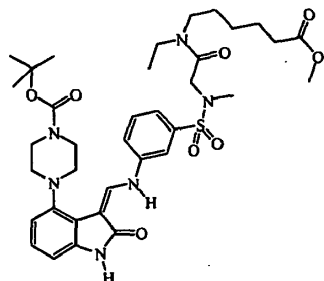
Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio 8 (27 g, 0,09 mol) en MeOH (250 ml) con Pd/C al 10% (2 g) como

catalizador. Tras la captación de H₂, se retiró mediante filtración el catalizador y se evaporó el filtrado. Se usó el producto intermedio en bruto 9 (sólido de color blanco; sal de HCl) como tal en la siguiente etapa de reacción.

Ejemplo A5

5

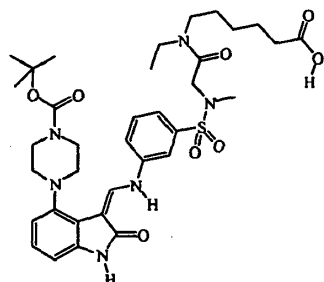
a) Preparación del producto intermedio 10



10 Se agitó una mezcla de producto intermedio 7 (0,00065 mol), producto intermedio 9 (c.s.), EDCl (0,15 g), HOBT (0,10 g) y Et₃N (1 ml) en DCM (50 ml) a temperatura ambiente durante 4 días. Se lavó la mezcla de reacción con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna corta (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,47 g de producto intermedio 10.

15

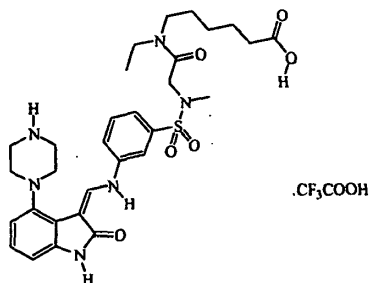
b) Preparación del producto intermedio 11



20 Se agitó una mezcla de producto intermedio 10 (0,00065 mol) en una disolución de NaOH (15 ml; 1 N), THF (30 ml) y MeOH (15 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se neutralizó la mezcla de reacción con HCl 1 N (15 ml). Se concentró la mezcla de reacción mediante evaporación de parte del disolvente, hasta que resultó una precipitación oleosa. Se retiró mediante decantación el sobrenadante. Rendimiento: 0,45 g de producto intermedio 11 (oleoso).

25

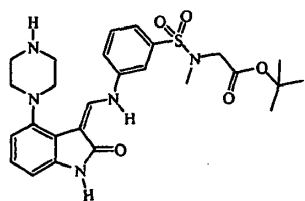
c) Preparación del producto intermedio 12



30 Se agitó una mezcla de producto intermedio 11 (0,00063 mol) en TFA al 20%/DCM (20 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,5 g de producto intermedio 12 (TFA).

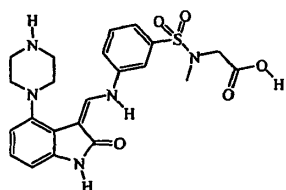
Ejemplo A6

35 a) Preparación del producto intermedio 14



Se agitó una mezcla de producto intermedio 3 (0,0026 mol), producto intermedio 5 (0,0026 mol) y HCl/2-propanol (1 ml) en EtOH (100 ml) y se sometió a reflujo durante 20 horas. Entonces se añadió una cantidad adicional de HCl/2-propanol (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante 1 hora. Se evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo con H₂O/NH₄OH. Se extrajo el producto tres veces con DCM. Se lavó la fase orgánica separada con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente orgánico. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/(MeOH/NH₃) 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,55 g de producto intermedio 14 (30-40%).

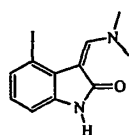
c) Preparación del producto intermedio 15



Se agitó una mezcla de producto intermedio 14 (0,001 mol) en TFA al 20%/DCM (50 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se evaporó el disolvente. Se añadieron NaOH (20 ml; 1 N), THF (40 ml) y MeOH (20 ml) al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se neutralizó la mezcla de reacción con 20 ml de HCl (1 N). Se concentró la mezcla de reacción mediante evaporación hasta que resultó un precipitado. Se retiró mediante filtración el precipitado, se lavó con H₂O y se secó (vacío). Rendimiento: 0,28 g de producto intermedio 15 (59,6%).

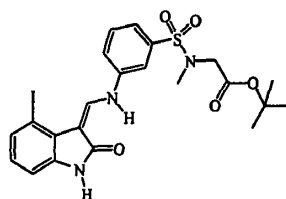
Ejemplo A7

a) Preparación del producto intermedio 16



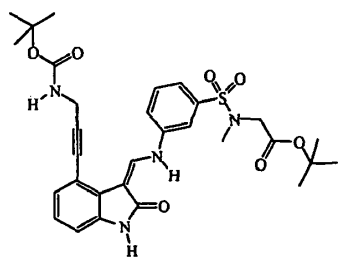
Se agitó una mezcla de 1,3-dihidro-4-yodo-2H-indol-2-ona (0,0036 mol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (0,6 ml) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O (200 ml). Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó (vacío). Rendimiento: 1 g de producto intermedio 16 (86,9%).

b) Preparación del producto intermedio 17



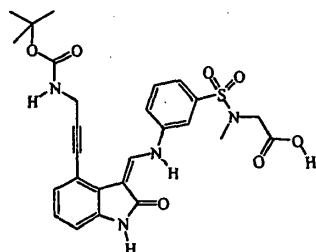
Se agitó una mezcla de producto intermedio 16 (0,017 mol) y producto intermedio 5 (0,018 mol) en EtOH (100 ml) y se sometió a reflujo durante 20 horas. Se enfrió la mezcla de reacción. Se retiró mediante filtración el precipitado, se lavó con una pequeña cantidad de etanol y se secó (vacío). Rendimiento: 7,15 g de producto intermedio 17 (73,8%).

c) Preparación del producto intermedio 18



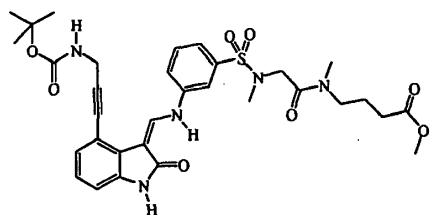
- 5 Se agitó una mezcla de producto intermedio 17 (0,002 mol), CuI (0,020 g) y dicloro(trifenilfosfina)paladio (0,070 g) en Et₃N (15 ml) y DMF (5 ml) a 40°C. Se añadió una disolución de éster 1,1-dimetilético del ácido N-2-propin-1-il-carbámico (0,005 moles) en DMF (5 ml) gota a gota a 40°C y se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos a 50°C. Se vertió la mezcla en H₂O. Se extrajo esta mezcla con EtOAc (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 96,5/3,5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo (1,5 g) en CH₃CN. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó (vacío).
10 Rendimiento: 0,8 g de producto intermedio 18 (67,2%).

d) Preparación del producto intermedio 19



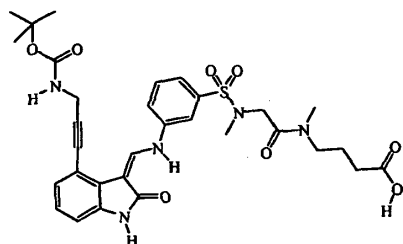
- 15 Se agitó una mezcla de producto intermedio 18 (0,00008 mol) en NaOH (2 ml; 1 N), THF (4 ml) y MeOH (1 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se neutralizó la mezcla de reacción con 2 ml de HCl (1 N). Se añadió DCM (5 ml) a la mezcla. Se filtró la mezcla de reacción sobre Extrelut[™] y se secó mediante soplado el filtrado bajo gas de N₂. Rendimiento: 0,04 g de producto intermedio 19.
20

e) Preparación del producto intermedio 20



- 25 Se agitó una mezcla de producto intermedio 19 (0,0015 mol), clorhidrato de éster metílico del ácido 4-(metilamino)-butanoico (0,0017 mol), EDCI (0,0017 mol), HOBt (0,0017 ml) y Et₃N (0,007 mol) en DCM (50 ml) a temperatura ambiente durante 90 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM/MeOH y se lavó con H₂O. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente orgánico. Se suspendió el residuo en CH₃CN caliente y se agitó durante 30 minutos (se enfrió hasta temperatura ambiente). Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó (vacío). Rendimiento: 0,5 g de producto intermedio 20 (51%).
30

f) Preparación del producto intermedio 21

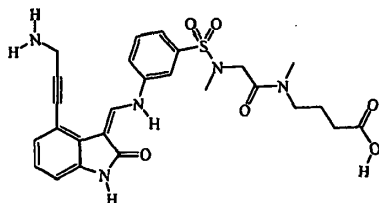


35

Se agitó una mezcla de producto intermedio 20 (0,00077 mol) en NaOH (20 ml; 1 N), 1,4-dioxano (40 ml) y MeOH (20 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se neutralizó la mezcla de reacción con HCl (20 ml; 1 N). Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O (100 ml) y se extrajo 3 veces con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,5 g de producto intermedio 21 (93%).

5

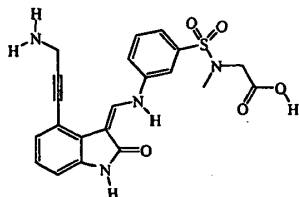
g) Preparación del producto intermedio 22



- 10 Se agitó una mezcla de producto intermedio 21 (0,00077 mol) en TFA al 20%/DCM (30 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo en DIPE. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó (vacío). Se purificó esta fracción mediante cromatografía en columna de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm). Se usaron las fases móviles mencionadas para aplicar un gradiente (fase A: el 90% de una disolución de NH₄OAc al 0,5% en agua + el 10% de CH₃CN; fase B: CH₃OH (opcional); fase C: CH₃CN). Se recogieron dos grupos de fracciones de producto y se evaporaron parcialmente los disolventes de la fracción de producto principal. Se llevó el concentrado a H₂O y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Esta fracción de producto principal produjo 0,1 g de producto intermedio 22.
- 15

20 Ejemplo A8

Preparación del producto intermedio 23



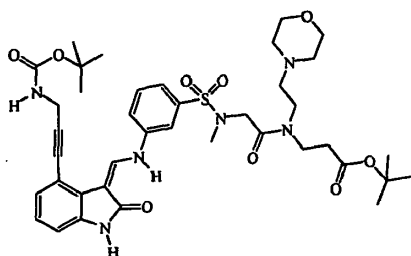
25

Se agitó una mezcla de producto intermedio 19 (0,00074 mol) en TFA al 20%/DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,040 g de producto intermedio 23.

30 Ejemplo A9

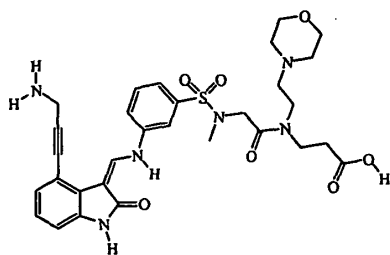
30

a) Preparación del producto intermedio 24



- 35 Se agitó una mezcla de producto intermedio 19 (0,0015 mol), N-[2-(4-morfolinil)etil]-β-alanina 2HCl (0,0017 mol), EDCI (0,0017 mol), HOBt (0,0017 ml) y Et₃N (0,007 mol) en DCM (50 ml) a temperatura ambiente durante 90 horas. Se lavó la mezcla de reacción con agua. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna corta sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo (1 g) en CH₃CN/DIPE. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 0,5 g de producto intermedio 24.
- 40

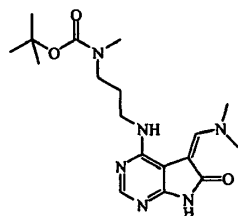
b) Preparación del producto intermedio 25



- Se agitó una mezcla de producto intermedio 24 (0,00064 mol) en TFA al 5%/DCM (50 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Entonces se añadió TFA al 20%/DCM (7,5 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante otras 20 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,60 g de producto intermedio 25 (CL-EM: el 70% de P).

Ejemplo A10

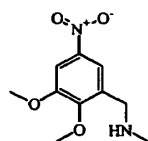
- 10 Preparación del producto intermedio 26



- 15 Se disolvió 4-cloro-1,5-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (0,0241 mol) en DMA (96 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se añadió DIPEA (0,0289 mol) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se añadió éster 1,1-dimetileílico del ácido (4-aminobutil)metil-carbámico (0,0265 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 horas a 100°C bajo una atmósfera de N₂. Entonces se enfrió la mezcla hasta 25-30°C. Se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (0,073 mol) en una porción y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en una disolución acuosa saturada de NaCl. Se extrajo esta mezcla con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 50/1 hasta 10/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2,97 g de producto intermedio 26 (33%).

25 Ejemplo A11

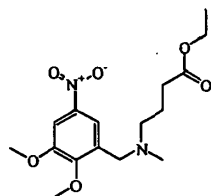
- a) Preparación del producto intermedio 27



- 30 Se disolvió 2,3-dimetoxi-5-nitrobenzaldehído (5,5 g, 26 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (47 ml) y THF (7,8 ml). Se añadieron NaHCO₃ (3,5 g, 83,4 mmol, 3,2 eq.) y clorhidrato de metanamina (2,12 g, 31,3 mmol, 1,2 eq.). Se agitó la mezcla a 80°C durante 4 horas. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadió en porciones borohidruro de sodio (1,19 g, 31,3 mmol, 1,2 eq.), y se agitó la mezcla durante la noche. Entonces se repartió la mezcla entre EtOAc y salmuera. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se secó el producto resultante a alto vacío proporcionando 6,0 g de producto intermedio 27 (usado como tal en las siguientes etapas de reacción).

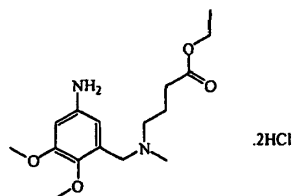
- b) Preparación del producto intermedio 28

40



Se disolvió el producto intermedio 27 (2,0 g, 8,85 mmol, 1,0 eq.) en DMA (30 ml). Se añadió éster etílico del ácido 4-bromobutanoico (1,8 g, 9,3 mmol, 1,05 eq.) y se agitó la mezcla. Entonces se añadió Na_2CO_3 (1,050 g, 9,75 mmol, 1,1 eq.) y se agitó la mezcla durante la noche a 70°C. Se repartió la mezcla entre EtOAc y salmuera. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se secó el producto resultante a alto vacío produciendo el producto intermedio 28 (usado como tal en las siguientes etapas de reacción).

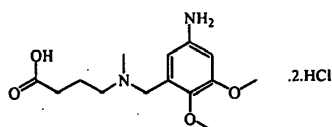
c) Preparación del producto intermedio 29



10

Se disolvió el producto intermedio 28 (8,5 mmol) en EtOAc (150 ml). Se añadieron pentóxido de vanadio (0,100 g) y una disolución de tiofeno (2 ml; al 2% en DIPE), seguido por Pt/C al 5% (2,0 g) como catalizador. Tras la purga con N_2 , se introdujo una atmósfera de H_2 a través de una bolsa de gas. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 20 horas a temperatura ambiente. Entonces se retiró mediante filtración el catalizador sobre una almohadilla de Celite. Se añadió HCl/dioxano (6 ml, 4 N) al filtrado y se concentró la mezcla resultante a presión reducida. Se añadió THF al residuo y se filtró el sólido resultante, se lavó con DIPE y se secó proporcionando 1,4 g de producto intermedio 29 (94% de pureza mediante CL-EM; rendimiento del 43% a lo largo de 2 etapas de reacción; .2HCl).

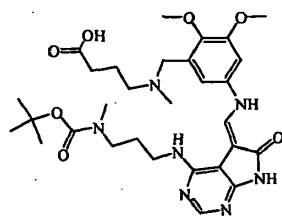
d) Preparación del producto intermedio 30



Se disolvió el producto intermedio 29 (1,4 g, 3,6 mmol) en H_2O (5 ml) y dioxano (5 ml). Se añadió HCl (37%; 2,5 ml) a la disolución y se agitó la mezcla durante 15 horas a 50°C. Se evaporó el disolvente y se agitó el residuo en THF (40 ml). Se filtró el sólido resultante, se lavó con DIPE y se secó proporcionando 1,39 g de producto intermedio 30 (85% de pureza mediante CL-EM; .2HCl).

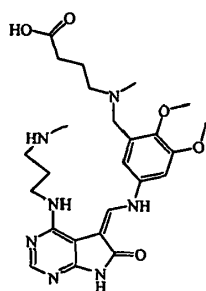
Ejemplo A12

a) Preparación del producto intermedio 31



Se calentó una mezcla de producto intermedio 26 (0,15 g, 0,000398 mol), producto intermedio 30 (0,000478 mol; .2HCl) y MgSO_4 (0,2 g) en DMA (2 ml) durante la noche a 80°C. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH). Rendimiento: producto intermedio 31 (se usó como tal en la siguiente etapa de reacción).

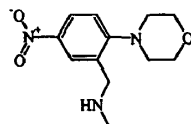
b) Preparación del producto intermedio 32



Se añadió TFA (5 ml) al producto intermedio 31 (0,00025 mol; en bruto) y se agitó la mezcla durante 6 horas a temperatura ambiente. Entonces se evaporó el disolvente y se usó el producto intermedio en bruto 32 como tal en la siguiente etapa de reacción.

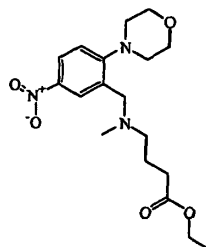
Ejemplo A13

a) Preparación del producto intermedio 33



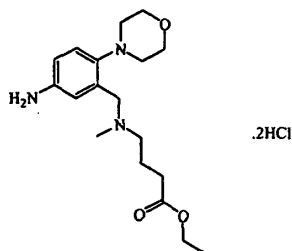
Se disolvió NaHCO_3 (35,5 g, 0,424 moles) en MeOH (750 ml). Se añadieron 2-(4-morfolinil)-5-nitro-benzaldehído (50 g, 0,212 moles) y metanamina (127 ml, 0,254 moles; disolución 2 M en THF) a la disolución. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 4 horas y entonces se enfrió a 5°C . Se añadió en porciones NaBH_4 (9,6 g, 0,254 moles) durante 30 minutos mientras se enfrió la mezcla a 10°C . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y entonces se añadió H_2O (unas cuantas gotas). Se concentró la mezcla para eliminar la mayor parte del MeOH. Se extrajo la mezcla resultante con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 41,8 g de producto intermedio 33 (78,5%).

b) Preparación del producto intermedio 34



Se añadieron el producto intermedio 33 (10 g, 0,04 mol), éster etílico del ácido 4-bromo-butanoico (7,8 g, 0,04 mol) y K_2CO_3 (11 g, 0,08 mol) a acetona (500 ml) y se agitó la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante 12 horas. Se filtró la disolución y se evaporó el disolvente del filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 11 g de producto intermedio 34 (76%).

c) Preparación del producto intermedio 35

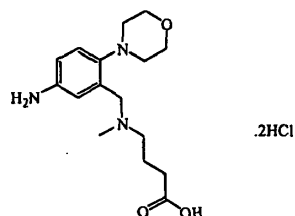


Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio 34 (11 g, 0,0313 mol) en THF (350 ml) durante 12 horas a temperatura ambiente con níquel Raney (6 g, 0,0171 mol; catalizador). Tras una captación de H_2 (3 eq, 1 atm), se

retiró mediante filtración el catalizador y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en una disolución de HCl en 1,4-dioxano (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se evaporó el disolvente. Este residuo se agitó en éter y se retiró mediante filtración el precipitado. Rendimiento: 10 g de producto intermedio 35 (100%; .2HCl).

5

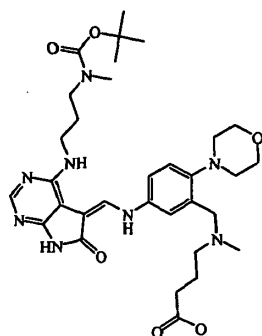
d) Preparación del producto intermedio 36



10 Se disolvió el producto intermedio 35 (2 g, 4,9 mmol) en H₂O (10 ml) y dioxano (10 ml). Se añadió HCl (10 ml; al 37%) y se agitó la mezcla durante 10 horas a 50°C. Se evaporó el disolvente y se agitó el residuo en THF (40 ml). Se filtró el sólido resultante, se lavó con DIPE y se secó produciendo 1,42 g de producto intermedio 36 (76%; .2HCl; el 98% de pureza mediante CL-EM).

15 Ejemplo A14

a) Preparación del producto intermedio 37

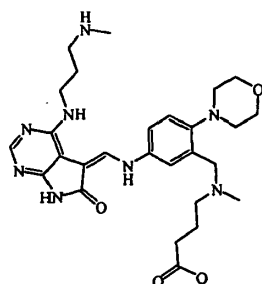


20

Se calentó una mezcla de producto intermedio 26 (0,15 g, 0,000398 mol), producto intermedio 36 (1,2 eq, 0,0004776 mol; .2HCl) y MgSO₄ (0,2 g) en DMA (2 ml) durante la noche a 80°C. Se evaporó el disolvente y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: producto intermedio 37.

25

b) Preparación del producto intermedio 38

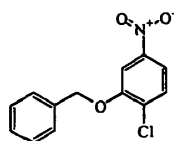


30 TFA/DCM (5 ml) se añadió al producto intermedio 37 (0,00025 mol; en bruto) y se agitó la mezcla durante 6 horas a temperatura ambiente. Entonces se evaporó el disolvente y el producto intermedio en bruto 38 se usó como tal para la siguiente etapa de reacción.

35 Ejemplo A15

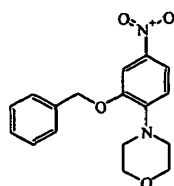
35

a) Preparación del producto intermedio 39



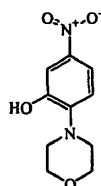
5 Se disolvieron 2-cloro-5-nitrofenol (0,048 mol) y K_2CO_3 (0,053 mol) en DMF (75 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de (clorometil)benceno (0,057 mol) en DMF (75 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. Cuando se terminó la reacción, se añadió H_2O (c.s.) y se precipitó el producto. Se retiró mediante filtración el sólido, se lavó con H_2O y se secó. Rendimiento: 11,7 g de producto intermedio 39 (92,4%).

b) Preparación del producto intermedio 40



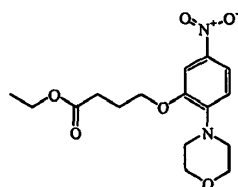
10 Se disolvió el producto intermedio 39 (4 g, 15,1 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (100 ml). Se añadió morfolina (1,85 g, 21 mmol, 1,4 eq.) y se agitó la mezcla. Se añadió Cs_2CO_3 (6,9 g, 21 mmol, 1,4 eq.) y se agitó la mezcla a 40°C durante 20 minutos con burbujeo de N_2 . Se añadieron acetato de paladio ($Pd(OAc)_2$) (140 mg, catalítico) y X-Phos (40 mg, catalítico) y se agitó la mezcla bajo N_2 a reflujo durante la noche. Entonces se repartió la mezcla entre tolueno y salmuera. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se secó y se concentró. Se secó el producto resultante a alto vacío proporcionando 6,3 g de producto intermedio 40 (se usó como tal en las siguientes etapas de reacción).

20 c) Preparación del producto intermedio 41



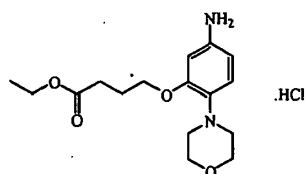
25 Se mezcló el producto intermedio 40 (en bruto, 0,015 moles teóricos) con una disolución de HCl en dioxano (c.s.; 7 M), y se agitó la mezcla durante 30 horas a 100°C en un tubo sellado. Tras la finalización de la reacción, se concentró la mezcla de reacción y se usó el producto intermedio en bruto 41 como tal en las siguientes etapas de reacción.

30 d) Preparación del producto intermedio 42



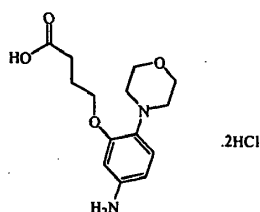
35 Se disolvió el producto intermedio 41 (15 mmol, 1,0 eq.) en DMA (30 ml). Se añadió éster etílico del ácido 4-bromobutanoico (3,2 g, 16,5 mmol, 1,1 eq.) y se agitó la disolución. Se añadió Cs_2CO_3 (10 g, 30 mmol, 2,0 eq.) y se agitó la mezcla durante la noche a 60°C. Entonces se repartió la mezcla entre EtOAc y salmuera. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Se secó el producto resultante a alto vacío proporcionando 5,3 g de producto intermedio 42 (se usó como tal en las siguientes etapas de reacción).

40 e) Preparación del producto intermedio 43



Se disolvió el producto intermedio 42 (15 mmol) en EtOH (200 ml). Se añadió una disolución de tiofeno (al 2% en DIPE) (2 ml), seguido por adición de Pd/C al 10% (2,0 g) como catalizador. Tras la purga con N₂, se introdujo una atmósfera de H₂ a través de una bolsa de gas. Entonces se hidrogenó la mezcla de reacción durante 20 horas a temperatura ambiente. Se filtró el catalizador sobre una almohadilla de Celite. Se añadió HCl/dioxano (6 ml, 4 N) al filtrado y se concentró la mezcla a presión reducida. Se añadió THF al residuo y se filtró el sólido resultante, se lavó con DIPE y se secó produciendo 4,4 g de producto intermedio 43 (clorhidrato) (94% de pureza mediante CL-EM; rendimiento del 85% a lo largo de 4 etapas de reacción).

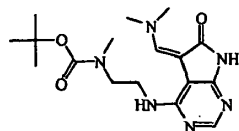
f) Preparación del producto intermedio 44



Se disolvió el producto intermedio 43 (2 g, 5,8 mmol) en H₂O (10 ml) y se añadió dioxano (10 ml). HCl (10 ml; al 37%) y se agitó la mezcla a 50°C durante 10 horas. Se evaporó el disolvente y se agitó el residuo en THF (40 ml). Se filtró el sólido resultante, se lavó con DIPE y se secó proporcionando 1,39 g de producto intermedio 44 (clorhidrato) (91% de pureza mediante CL-EM; rendimiento del 76%).

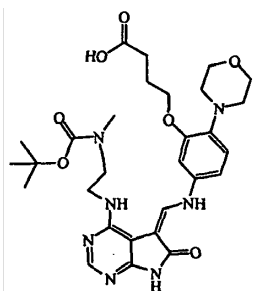
Ejemplo A16

a) Preparación del producto intermedio 45



Se disolvió 4-cloro-1,5-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (2,22 g, 0,0131 mol) en DMA (52 ml) en una corriente de N₂. Se añadió DIPEA y se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos. Se añadió éster 1,1-dimetilético del ácido N-(2-aminoetil)-N-metilcarbámico (0,0144 mol, 1,1 eq.) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 100°C bajo N₂. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25°C. Se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-metanamina (0,03927 mol, 3 eq.) en una porción y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió la mezcla en salmuera y se extrajo el producto con EtOAc (3 x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentró. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 50:1 hasta 30:1). Se concentraron las fracciones deseadas proporcionando 1,09 g de producto intermedio 45 en bruto (36%).

b) Preparación del producto intermedio 46

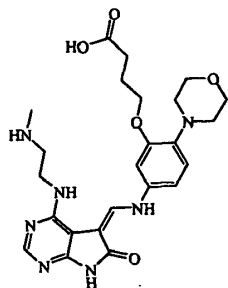


Se agitó una mezcla de producto intermedio 45 (0,00041 mol), producto intermedio 44 (1,2 equiv; 0,00049 mol) y MgSO₄ (0,2 g) en DMA (2 ml) durante la noche a 80°C. Se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente. Se purificó el

residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: producto intermedio 46.

c) Preparación del producto intermedio 47

5



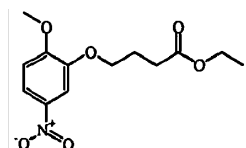
Se añadió TFA (5 ml) al producto intermedio 46 (0,00025 mol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 6 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, produciendo el producto intermedio 47 (usado en la siguiente etapa de reacción, sin purificación adicional).

10

Ejemplo A17

a) Preparación del producto intermedio 52

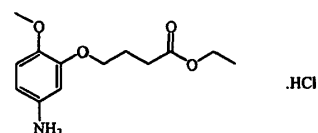
15



Se agitó una mezcla de 2-metoxi-5-nitrofenol (0,059 mol), K_2CO_3 (0,065 mol) y éster etílico del ácido 4-clorobutanoico (0,066 mol) en DMF (120 ml) durante la noche a 60°C, entonces se enfrió y se vertió en H_2O . Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó a vacío. Rendimiento: 8,05 g de producto intermedio 52 (96%).

20

b) Preparación del producto intermedio 53

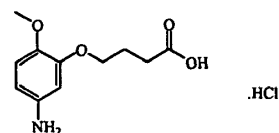


25

Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio 52 (14 g, 0,0494 mol) en EtOH (250 ml) a temperatura ambiente con Pd/C al 10% (2 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (2 ml; al 4% en DIPE). Tras la captación de H_2 , se retiró mediante filtración el catalizador y se acidificó el filtrado con HCl/2-propanol. Se evaporó la mezcla y se agitó el residuo en DIPE. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 13,3 g de producto intermedio 53.

30

c) Preparación del producto intermedio 54



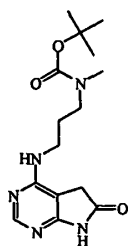
35

Se agitó una mezcla de producto intermedio 53 (2,4 g, 0,01 mol), dioxano (40 ml), H_2O (40 ml) y HCl (20 ml; al 36%) durante 4 horas a 50°C y entonces se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se añadió tolueno 2x al residuo y se evaporó el disolvente cada vez. Se agitó el residuo en DIPE. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 2,5 g de producto intermedio 54 (.HCl).

40

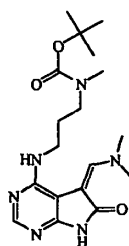
Ejemplo A18

a) Preparación del producto intermedio 48



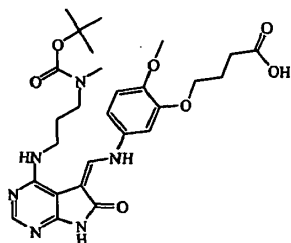
5 Reacción bajo una atmósfera de N_2 . Se agitó una mezcla de 4-cloro-1,5-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona (0,001 mol), éster 1,1-dimetileílico del ácido N-(3-aminopropil)-N-metilcarbámico (0,0012 mol) y DIPEA (0,0015 mol) en DMA (3 ml) durante 16 horas a $100^\circ C$. Entonces se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente. Rendimiento: producto intermedio 48 (mezcla, usado en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional).

b) Preparación del producto intermedio 49



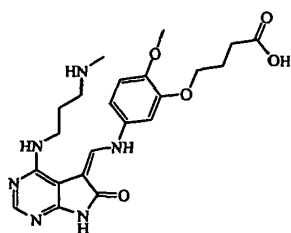
10 Se trató el producto intermedio 48 en bruto, en mezcla obtenido en el procedimiento anterior con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-metanamina (0,003 mol). Se agitó esta mezcla durante 4 horas. Se vertió la mezcla en H_2O y entonces se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,343 g de producto intermedio 49 (91%).

c) Preparación del producto intermedio 50



20 Se agitó una mezcla de producto intermedio 49 (0,0009 mol) y producto intermedio 54 (0,0009 mol) en t-butanol (5 ml) durante 16 horas a $80^\circ C$. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Rendimiento: producto intermedio 50 (rendimiento cuantitativo; usado en la siguiente etapa de reacción, sin purificación adicional).

d) Preparación del producto intermedio 51

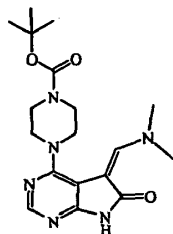


30 Se agitó una mezcla de producto intermedio 50 (0,0009 mol) en TFA a 20%/DCM (20 ml) durante 16 horas a $25^\circ C$. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) $8 \mu m$, 250 g, D.I. 5 cm). Se usaron las fases móviles mencionadas para aplicar un gradiente (fase A: una disolución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua; fase B: MeOH (opcional); fase C: CH_3CN). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento:

0,059 g de producto intermedio 51 (14,4%).

Ejemplo A19

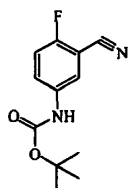
5 Preparación del producto intermedio 55



10 Se agitó una mezcla de 4-cloro-1,5-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (0,169 g, 0,0010 mol), éster 1,1-dimetiletilílico del ácido 1-piperazincarboxílico (0,186 g, 0,0010 mol), Et₃N (0,110 g, 0,0011 mol) y DMA (2 ml) durante 16 horas a 100°C. Se enfrió la mezcla de reacción y entonces se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (0,360 g, 0,0030 mol). Se agitó la mezcla de reacción a lo largo de un fin de semana y entonces se añadió agua. Se extrajo esta mezcla 3x con EtOAc. Se lavó la fase orgánica separada 2x con H₂O, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (filtro de vidrio y eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,225 g de producto intermedio 55 (60%).

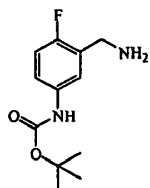
Ejemplo A20

20 a) Preparación del producto intermedio 56



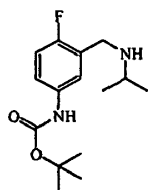
25 Se agitó una mezcla de monohidrato de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (0,15 mol), Et₃N (0,18 mol) y N,N-dimetil-4-piridinamina (cantidad catalítica) en DCM (c.s.) a temperatura ambiente. Se añadió en porciones éster bis(1,1-dimetiletilílico) del ácido dicarbónico (0,16 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se añadió NH₃/MeOH y se agitó la mezcla durante la noche. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: DCM/MeOH 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 18,3 g de producto intermedio 56.

30 b) Preparación del producto intermedio 57



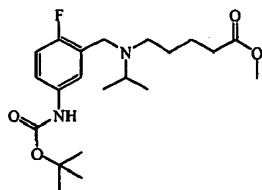
35 Primera entrada: se hidrogenó una mezcla de producto intermedio 56 (0,01 mol) en MeOH (c.s.) a temperatura ambiente, siendo Raney níquel el catalizador. Tras la captación de H₂ (2 eq.), se retiró el catalizador mediante filtración, dando el filtrado (I). Segunda entrada: se hidrogenó una mezcla de producto intermedio 56 (0,066 mol) en NH₃/MeOH (c.s.) a temperatura ambiente, siendo Raney níquel el catalizador. Tras la captación de H₂ (2 eq.), se retiró el catalizador mediante filtración, dando el filtrado (II). Se combinaron los filtrados (I) y (II). Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en DIPE. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 11,3 g de producto intermedio 57 (62%).

40 c) Preparación del producto intermedio 58



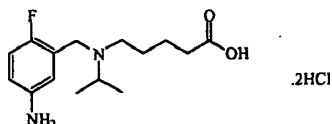
5 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio 57 (0,01 mol) y acetona (0,750 g) en MeOH (100 ml) a 50°C (presión atmosférica) con Pd/C al 10% (0,5 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (0,5 ml; al 4% en DIPEA). Tras la captación de H₂ (1 eq.), se retiró mediante filtración el catalizador y se evaporó el filtrado. Se llevó el residuo a DCM. Se retiró mediante filtración el sólido y se evaporó el disolvente del filtrado. Rendimiento: 2,6 g de producto intermedio 58 (92%).

10 d) Preparación del producto intermedio 59



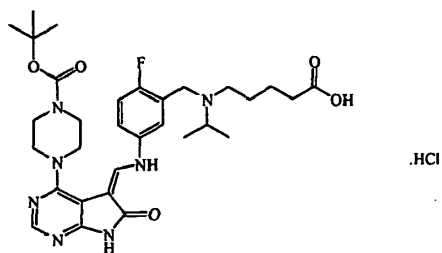
15 Se agitó una mezcla de producto intermedio 58 (0,00815 mol), ácido 5-bromo-pentanoico, éster metílico (0,00815 mol) y DIPEA (1,58 g) en DMA (25 ml) durante 5 días a 60°C. Se añadió más ácido 5-bromo-pentanoico, éster metílico (0,5 g) y se agitó la mezcla de reacción a lo largo de una semana a 60°C. Se vertió la mezcla en H₂O. Se extrajo esta mezcla con EtOAc (3x), se lavó con H₂O (2x), se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC). Se recogieron las fracciones de producto y se sometió a tratamiento final. Rendimiento: 2,55 g de producto intermedio 59 (79%).

20 e) Preparación del producto intermedio 60



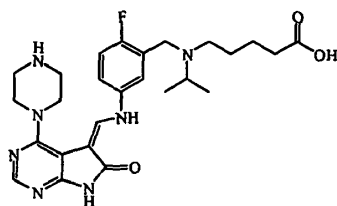
25 Se agitó una mezcla de producto intermedio 59 (0,0064 mol) en 1,4-dioxano (40 ml), H₂O (40 ml) y HCl (20 ml; al 36%) durante 16 horas a 50°C. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2,8 g de producto intermedio 60 (.2HCl; rendimiento cuantitativo; usado en la siguiente etapa de reacción, sin purificación adicional).

f) Preparación del producto intermedio 61



30 Se agitó una mezcla de producto intermedio 55 (0,0005 mol) y producto intermedio 60 (0,0005 mol) en t-butanol (5 ml) durante 16 horas a 80°C. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: producto intermedio 61 (rendimiento cuantitativo; usado en la siguiente etapa de reacción, sin purificación adicional).

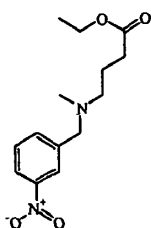
35 g) Preparación del producto intermedio 62



Se agitó una mezcla de producto intermedio 61 (0,0005 mol) en TFA al 20%/DCM (20 ml) durante 16 horas a temperatura ambiente (25°C). Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 0,100 g de producto intermedio 62 (39,1%).

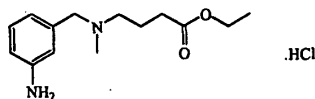
Ejemplo A21

10 a) Preparación del producto intermedio 63



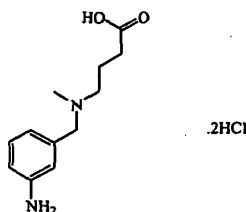
15 Se agitó una mezcla de N-metil-3-nitro-benzenometanamina, monohidrógeno (0,02 mol), éster etílico del ácido 4-bromobutanoico, (0,021 mol) y Na_2CO_3 (0,022 mol) en DMA (30 ml) durante 16 horas a 70°C. Se enfrió la mezcla, entonces se vertió en H_2O y se extrajo la mezcla 3x con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H_2O (2x), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 5,6 g de producto intermedio 63 (rendimiento cuantitativo; usado en la siguiente etapa de reacción, sin purificación adicional).

20 b) Preparación del producto intermedio 64



25 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio 63 (0,02 mol) en EtOAc (200 ml) a temperatura ambiente con Pt/C (2 g) como catalizador y V_2O_5 (0,200 g) como cocatalizador en presencia de una disolución de tiofeno (2 ml; al 4% en DIPE). Tras la captación de H_2 (3 eq.), se retiró mediante filtración el catalizador y se evaporó el disolvente del filtrado. Se llevó el residuo a DIPE (100 ml) y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico (1:1) con HCl 6 N /2-propanol (10 ml). Se retiró la fase orgánica del aceite resultante mediante decantación. Al residuo, se le añadió DIPE (100 ml). Se agitó la mezcla y se retiró mediante decantación el sobrenadante. Rendimiento: producto intermedio en bruto 64 (usado en la siguiente etapa de reacción, sin purificación adicional).

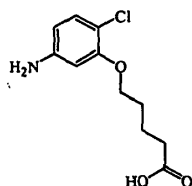
c) Preparación del producto intermedio 65



35 Se agitó una mezcla de producto intermedio 64 (0,02 mol) en 1,4-dioxano (30 ml), H_2O (30 ml) y HCl (30 ml; al 36%) durante 3 horas a 50°C. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en THF, entonces se retiró mediante filtración y se secó. Rendimiento: 5,1 g de producto intermedio 65 (.2HCl).

40 d) Preparación del producto intermedio 66

c) Preparación del producto intermedio 70

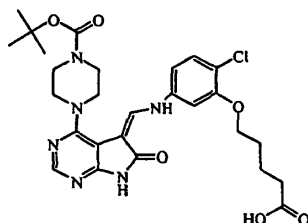


5

Se agitó una mezcla de producto intermedio 69 (0,029 mol) en H₂O (40 ml), 1,4-dioxano (40 ml) y HCl (40 ml; 36%) durante 4 horas a 50°C. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en DIPE y CH₃CN. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Se llevó esta fracción (15,5 g) a H₂O. Se añadió NH₄HCO₃. Se extrajo esta mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,7 g de producto intermedio 70 (10%).

10

d) Preparación del producto intermedio 71



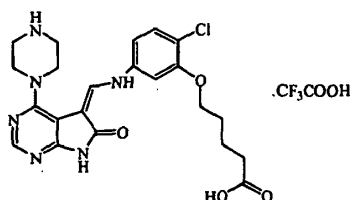
15

Dos diferentes mezclas de reacción. Mezcla de reacción A: Se agitó una mezcla de producto intermedio 55 (0,0001 mol), producto intermedio 70 (0,0001 mol) y HCl/2-propanol (5 gotas) en t-butanol (3 ml) durante 16 horas a 80°C, después a lo largo de un fin de semana a 80°C. Mezcla de reacción B: Se agitó una mezcla de producto intermedio 55 (0,0004 mol), producto intermedio 70 (0,0004 mol) y HCl/2-propanol (20 gotas) en t-butanol (5 ml) a lo largo de un fin de semana a 80°C. Se combinaron las dos mezclas de reacción. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo CH₃CN en ebullición. Se enfrió la mezcla y se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 0,180 g de producto intermedio 71 (78%; Z/E 85/15).

20

e) Preparación del producto intermedio 72

25



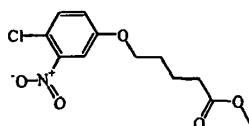
Se agitó una disolución de producto intermedio 71 (0,00024 mol) en TFA al 20%/DCM (20 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en DIPE. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 0,158 g de producto intermedio 72 (93,6%; CF; Z/E ± 89/11).

30

Ejemplo A23

a) Preparación del producto intermedio 73

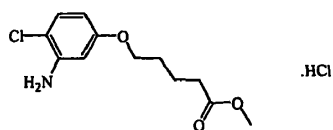
35



Reacción bajo una atmósfera de N₂. Se agitó una mezcla de 4-cloro-3-nitrofenol (0,055 mol), ácido 5-bromopentanoico, éster metílico (0,055 mol) y K₂CO₃ (0,055 mol) en DMA (50 ml) durante 16 horas a 60°C. Se enfrió la mezcla de reacción. Se añadió H₂O. Se extrajo esta mezcla con EtOAc (3x). Se lavó la fase orgánica separada con H₂O (2x), se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 16,5 g de producto intermedio 73 (100%).

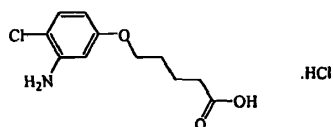
40

b) Preparación del producto intermedio 74



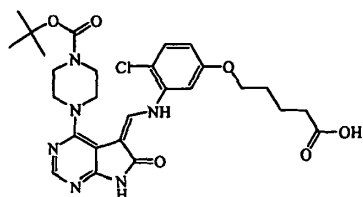
5 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio 73 (0,05 mol) en THF (150 ml) a temperatura ambiente con Pt/C (2 g) como catalizador y V_2O_5 (0,100 g) como cocatalizador en presencia de una disolución de tiofeno (2 ml; al 4% en DIPE). Tras la captación de H_2 (3 eq.), se retiró el catalizador mediante filtración. Se lavó el residuo del filtro con EtOH y se trató el filtrado con HCl/2-propanol. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en DIPE. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 14,5 g de producto intermedio 74 (100%; .HCl).

10 c) Preparación del producto intermedio 75



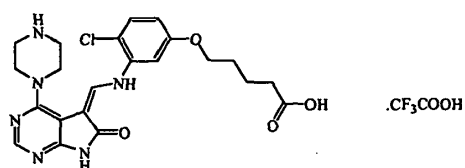
15 Se agitó una mezcla de producto intermedio 74 (0,01 mol) en 1,4-dioxano (20 ml), H_2O (20 ml) y HCl (10 ml; al 36%) durante 6 horas a $50^\circ C$. Se añadió más HCl (10 ml; al 36%) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a $50^\circ C$. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en CH_3CN , entonces se retiró mediante filtración y se secó. Rendimiento: 2,67 g de producto intermedio 75 (96,4%).

d) Preparación del producto intermedio 76



25 Se agitó una mezcla de producto intermedio 55 (0,001 mol) y producto intermedio 75 (0,002 mol) en t-butanol (10 ml) durante 16 horas a $80^\circ C$. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en CH_3CN en ebullición (4 ml). Se enfrió la mezcla y se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 0,186 g de producto intermedio 76 (32,5%).

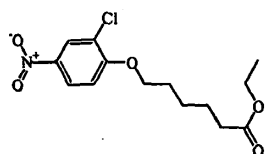
e) Preparación del producto intermedio 77



30 Se agitó una disolución de producto intermedio 76 (0,000324 mol) en TFA al 20%/DCM (25 ml) a lo largo de una semana a temperatura ambiente ($25^\circ C$). Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en CH_3CN . Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 0,065 g de producto intermedio 77 (34,2%; . CF_3COOH).

35 Ejemplo A24

a) Preparación del producto intermedio 78

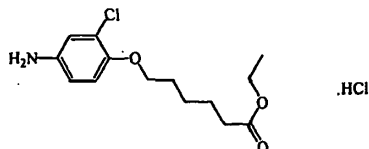


40 Se agitó una mezcla de 2-cloro-4-nitrofenol (0,05 mol), ácido 6-bromohexanoico, éster etílico (0,055 mol) y K_2CO_3 (0,055 mol) en DMA (50 ml) durante 16 horas a $60^\circ C$. Se enfrió la mezcla. Se añadió H_2O . Se extrajo esta mezcla con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2x), entonces se secaron ($MgSO_4$), se

filtraron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 15,8 g de producto intermedio 78 (rendimiento cuantitativo; usado en la siguiente etapa de reacción, sin purificación adicional).

b) Preparación del producto intermedio 79

5

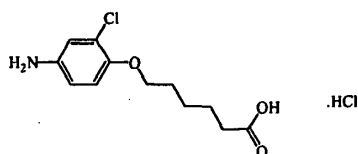


Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio 78 (0,05 mol) en EtOAc (200 ml) a temperatura ambiente con Pt/C (2 g) como catalizador y V_2O_5 (0,200 g) como cocatalizador en presencia de una disolución de tiofeno (2 ml; al 4% en DIPE). Tras la captación de H_2 (3 eq.), se retiró el catalizador mediante filtración. Se enjuagó el residuo del filtro con EtOH. Se añadió HCl/2-propanol (25 ml). Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en DIPE. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 15,3 g de producto intermedio 79 (95,6%; .HCl).

10

c) Preparación del producto intermedio 80

15

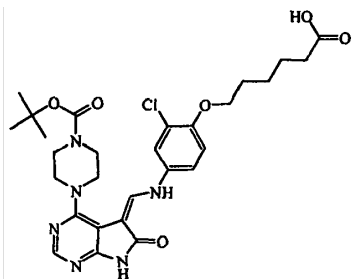


Se agitó una mezcla de producto intermedio 79 (0,01 mol) en 1,4-dioxano (20 ml), H_2O (20 ml) y HCl (10 ml; al 36%) durante 6 horas a $50^\circ C$. Se evaporó el disolvente. Se añadió CH_3CN , entonces se evaporó de nuevo (2x). Se agitó el residuo en DIPE, se retiró mediante filtración y se secó. Rendimiento: 2,75 g de producto intermedio 80 (94,5%; .HCl).

20

d) Preparación del producto intermedio 81

25

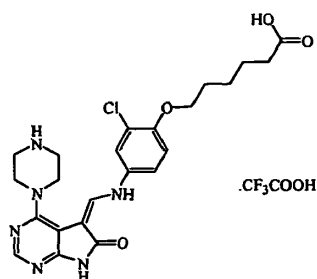


Se agitó una mezcla de producto intermedio 55 (0,0010 mol) y producto intermedio 80 (0,0012 mol) en t-butanol (20 ml) durante 16 horas a $80^\circ C$. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en CH_3CN en ebullición, entonces se enfrió y se retiró mediante filtración el precipitado resultante y se secó. Rendimiento: 0,265 g de producto intermedio 81 (45%).

30

e) Preparación del producto intermedio 82

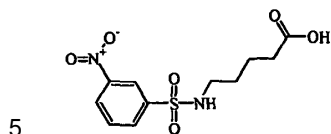
35



Se agitó una disolución de producto intermedio 81 (0,000443 mol) en TFA a 20%/DCM (25 ml) durante 16 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en DIPE. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 0,225 g de producto intermedio 82 (84,6%; . CF_3COOH).

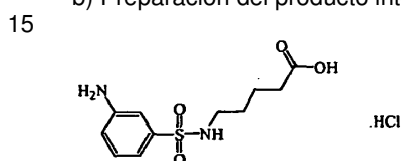
Ejemplo A25

a) Preparación del producto intermedio 83



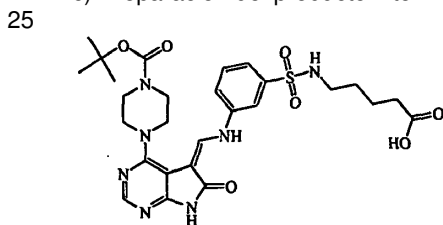
Se añadieron NaOH (0,1 mol; al 50%) y ácido 5-amino-entanoico (0,05 mol) a H₂O (100 ml). Se agitó la mezcla. Se añadió una disolución de cloruro de 3-nitrobenzenosulfonilo (0,05 mol) en THF (30 ml) gota a gota en 30 minutos mientras se mantuvo la mezcla de reacción a temperatura ambiente en un baño de agua). Entonces se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió HCl (9 ml; químicamente puro) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción durante una hora a temperatura ambiente. Se retiró mediante filtración el precipitado resultante, se lavó con H₂O y se secó (50°C). Rendimiento: 10,5 g de producto intermedio 83 (67%).

b) Preparación del producto intermedio 84



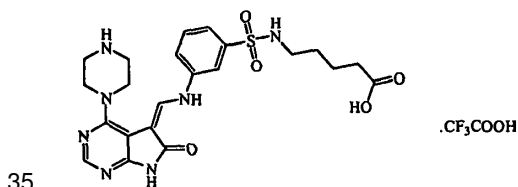
Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio 83 (0,0066 mol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente con Pd/C al 10% (0,5 g) como catalizador y V₂O₅ (0,050 g) como cocatalizador en presencia de tiofeno (0,5 ml; al 4% en DIPE). Tras la captación de H₂ (3 eq.), se retiró mediante filtración el catalizador y se evaporó el filtrado. Se disolvió el residuo en CH₃CN y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico (1:1) con HCl/2-propanol. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 1,8 g de producto intermedio 84 (90%; .HCl).

c) Preparación del producto intermedio 85



Se agitó una mezcla de producto intermedio 55 (0,001 mol), producto intermedio 84 (0,001 mol) y HCl/2-propanol (c.s.) en t-butanol (20 ml) durante 16 horas a 80°C. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en CH₃CN en ebullición, entonces se enfrió y se retiró mediante filtración el precipitado resultante y se secó. Rendimiento: 0,100 g de producto intermedio 85 (16,7%).

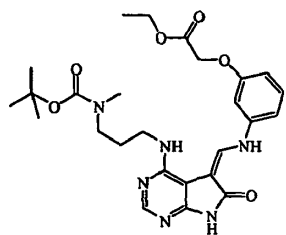
d) Preparación del producto intermedio 86



Se agitó una disolución de producto intermedio 84 (0,000167 mol) en TFA al 20%/DCM (20 ml) durante 16 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en DIPE. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 0,075 g de producto intermedio 86 (73%; .CF₃COOH).

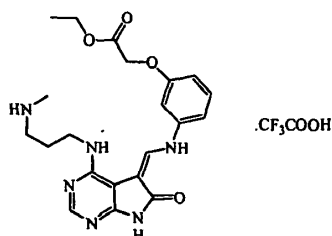
Ejemplo A26

a) Preparación del producto intermedio 87



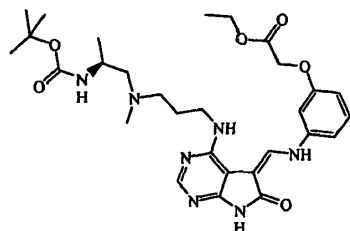
Se calentó una mezcla de producto intermedio 49 (10,63 mmol), éster etílico del ácido 2-(3-aminofenoxi)-acético (12,75 mmol) CH₃CN (20 ml), HCl (4 N en 1,4-dioxano; 10,63 mmol) DMA (20 ml) y MgSO₄ (10 g) durante la noche a 80°C. Se vertió el producto en bruto de reacción en salmuera y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica varias veces con más disolución de salmuera, entonces se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: gradiente de DCM/MeOH hasta 19:1), produciendo 3,92 g (70%) de producto intermedio 87.

10 b) Preparación del producto intermedio 88



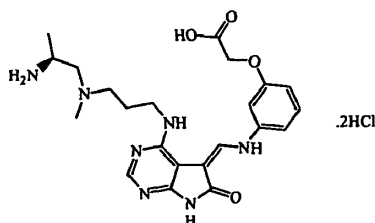
15 Se disolvió el producto intermedio 87 (7,5 mmol) en una mezcla de DCM (50 ml) y TFA (50 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 5 horas. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad produciendo el producto intermedio 88.

c) Preparación del producto intermedio 89



20 Se disolvieron el producto intermedio 88 (2,5 mmol), éster 1,1-dimetilético del ácido N-[(1S)-1-metil-2-oxoetil]-carbámico (3,0 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio, el 95% (3,75 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml) y DMA (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 1/2 equivalente de éster 1,1-dimetilético del ácido N-[(1S)-1-metil-2-oxoetil]-carbámico y 1/2 equivalente de triacetoxiborohidruro de sodio, el 95% y se agitó la mezcla durante 3 horas adicionales. Se vertió el producto en bruto de reacción en una disolución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc, entonces se lavó con disolución de salmuera, se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro y se concentró hasta sequedad, produciendo 1,35 g (92%) de producto intermedio 89.

30 d) Preparación del producto intermedio 90

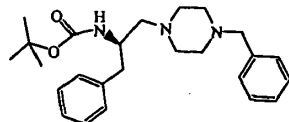


35 Se disolvió el producto intermedio 89 (2,3 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y HCl al 5% (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad. Se agitó el producto en DIPE, se retiró mediante filtración y se secó (vacío, temperatura ambiente) y usó como tal en la siguiente etapa de reacción (producto intermedio 90).

Ejemplo A27

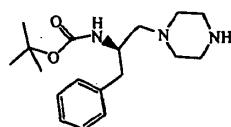
a) Preparación del producto intermedio 91

5



Se agitó una disolución de 1-(fenilmetil)piperazina (0,0036 mol), éster 1,1-dimetiletilico del ácido N-[(1R)-1-formil-2-feniletíl]-carbámico (0,0044 mol) y triacetoxiborohidruro de sodio(0,0054 mol) en DCM (18 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en bruto en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica separada sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se secó el residuo (vacío, temperatura ambiente), produciendo 1,47 g de un aceite de color marrón como producto intermedio 91.

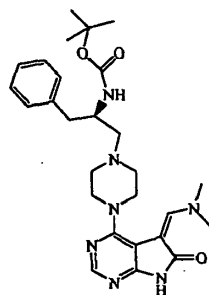
15 b) Preparación del producto intermedio 92



Se desgasificó una disolución de producto intermedio 91 (3,6 mmol) en EtOAc (c.s.) y se purgó con N₂. Se añadió el catalizador Pd/C al 10% (c.s.) y se desgasificó la disolución y se purgó de nuevo con N₂, luego con H₂. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche a 1 atm de gas de H₂. Tras la captación de H₂ (1 equiv.), se retiró mediante filtración el catalizador a través de Celite, se lavó con MeOH y se concentró el filtrado hasta sequedad. Se secó el residuo (vacío, temperatura ambiente), produciendo 1,12 g (97%) de producto intermedio 92.

25

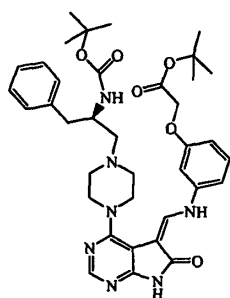
c) Preparación del producto intermedio 93



30 Se disolvió 4-cloro-5,7-dihidro-6H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-ona (3,2 mmol) en DMA al 99% (15 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. Entonces se añadió DIPEA (3,85 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Finalmente, se añadió producto intermedio 92 (3,5 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 100°C durante 15 horas bajo una atmósfera de N₂. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25-30°C, se añadió DMFDMA(9,6 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió la mezcla de reacción en salmuera y se extrajo varias veces con acetato de etilo (6 x 300 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución de gradiente: DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se secó el producto (vacío, temperatura ambiente) produciendo 0,756 mol (47%) de un aceite de color marrón como producto intermedio 93.

35

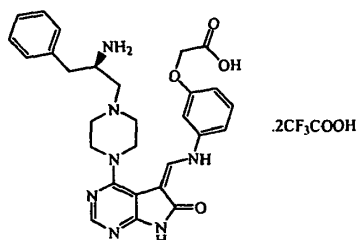
40 d) Preparación del producto intermedio 94



5 Se calentaron el producto intermedio 93 (1,48 mmol), éster 1,1-dimetileílico del ácido 2-(3-aminofenoxi)-acético (1,63 mmol), CH₃CN (9 ml), HCl (4 N en 1,4-dioxano, 1,63 mmol), DMA (9 ml) y MgSO₄ anhidro (1,48 g) durante la noche a 80°C. Se vertió la mezcla de reacción en salmuera y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica varias veces con más disolución de salmuera, entonces se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de hexano/EtOAc de 9:1 a 4:1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 0,69 g (68%) de producto intermedio 94.

10

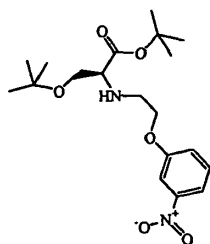
e) Preparación del producto intermedio 95



15 Se disolvió el producto intermedio 94 (1,02 mmol) en DCM (100 ml) y TFA (100 ml), entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en DIPE, se retiró mediante filtración y se secó a vacío, produciendo el producto intermedio 95 usado como tal en la siguiente etapa.

20 Ejemplo A28

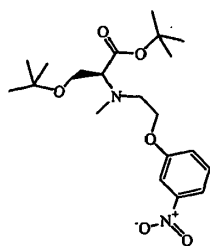
a) Preparación del producto intermedio 96



25 Se añadió una mezcla de éster de o-tBu-L-Ser-tBu (8,7 mmol) y trietilamina (20,1 mmol) en CH₃CN (20 ml), 1-(2-bromoetoxi)-3-nitrobenceno (6,7 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a 60°C. Se vertió el producto en bruto de reacción en una disolución de salmuera y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Se combinaron los extractos orgánicos y se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc desde 9:1 hasta 1:1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 1,9 g (74%) de producto intermedio 96.

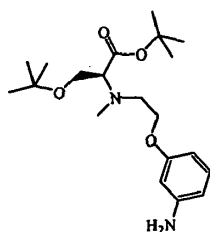
30

b) Preparación del producto intermedio 97



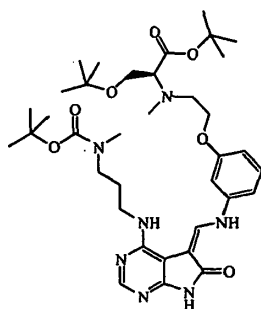
Se disolvió el producto intermedio 96 (5,18 mmol) en 1,2-dicloroetano (16 ml), formaldehído, el 37% en peso de disolución. Se añadieron en agua, stab. con MeOH al 10-15% (7,77 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio, al 95% (10,36 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron otros 3 equivalentes de formaldehído, al 37% en peso de disolución en agua, stab. con MeOH al 10-15% y triacetoxiborohidruro de sodio, 95%. Se repartió la mezcla de reacción entre una disolución saturada de NaHCO₃ y EtOAc, se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad. Se secó la fracción de producto (vacío, temperatura ambiente), produciendo 2,0 g (97%) de producto intermedio 97.

c) Preparación del producto intermedio 98



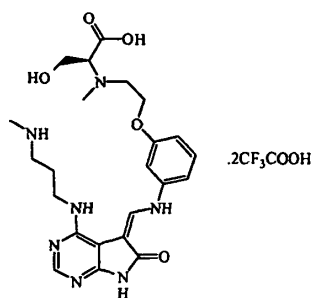
Se disolvió el producto intermedio 97 (5,2 mmol) en EtOAc (50 ml) y se desgasificó la disolución y se purgó con N₂. Se añadió el catalizador Pd/C al 10% (0,20 g) y se desgasificó la disolución y se purgó de nuevo con N₂, luego con H₂. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente a 1 atm de gas de H₂, entonces se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. Se concentró el filtrado hasta sequedad, produciendo 1,90 g de producto intermedio 98.

d) Preparación del producto intermedio 99



Se añadieron el producto intermedio 49 (2,2 mmol), producto intermedio 98 (2,6 mmol), CH₃CN (5 ml) y HCl (4 N en 1,4-dioxano; 2,6 mmol) a una mezcla de DMA (5 ml) y MgSO₄ anhidro (2 g) y entonces se calentó la mezcla de reacción durante la noche a 80°C. Se vertió el producto en bruto de reacción en una disolución de salmuera y se extrajo con EtOAc. Entonces se lavó la fase orgánica varias veces con más disolución de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH 49:1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 0,78 g (51%) de producto intermedio 99.

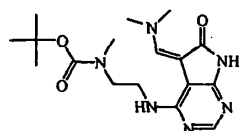
e) Preparación del producto intermedio 100



Se disolvió el producto intermedio 99 (1,12 mmol) en TFA (112 ml) y DCM (112 ml) y entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se evaporó el disolvente y se agitó el residuo en DIPE, se retiró mediante filtración y se secó produciendo el producto intermedio 100 que se usó como tal en la siguiente etapa.

Ejemplo A29

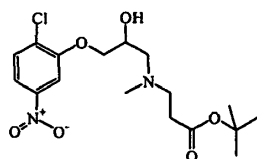
a) Preparación del producto intermedio 101



Se disolvió 4-cloro-5,7-dihidro-6H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-ona (0,04128 mol) en DMA (165,12 ml) a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de N₂. Entonces, se añadió DIPEA (1,2 equiv, 0,04954 moles) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Finalmente, se añadió éster 1,1-dimetileílico del ácido N-(2-aminoetil)-N-metil-carbámico (1,1 equiv, 0,04540 moles) y se agitó la mezcla de reacción resultante durante la noche a 100°C bajo una atmósfera de N₂. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25-30°C. Se añadió DMFDMA (3 equiv, 0,12384 moles) en una porción y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió la mezcla de reacción en salmuera y se extrajo con EtOAc (6 x 300 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se secó y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de DCM/MeOH: 40:1-30:1-20:1-10:1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se secó el residuo (vacío, temperatura ambiente), produciendo 5,4 g (36%) de un sólido de color marrón como producto intermedio 101.

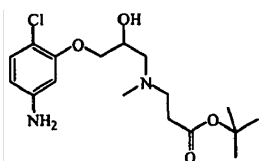
Ejemplo A30

a) Preparación del producto intermedio 102



Se añadió clorhidrato de éster 1,1-dimetileílico N-metil-β-alanina (1:1) (0,022 mol) a una disolución de [(2-cloro-5-nitrofenoxi-metil]oxirano (0,022 mol) y DIPEA (0,022 mol) en EtOH (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante 15 horas. Se evaporó el disolvente. Se repartió el residuo entre EtOAc y salmuera. Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 3,0 g de producto intermedio 102 que se usó en la siguiente etapa de reacción, sin purificación adicional.

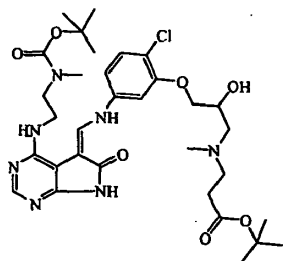
b) Preparación del producto intermedio 103



Se disolvió el producto intermedio 102 (0,0077 mol) en EtOAc. Se añadió una disolución de tiofeno (al 2% en DIPE; 1 ml). Se desgasificó la disolución y se purgó con N₂. Se añadió V₂O₅ (0,1 g). Se añadió catalizador de Pt/C al 5% (0,4 g) y se desgasificó la disolución, se purgó con N₂, luego con H₂. Se hidrogenó la mezcla de reacción durante la

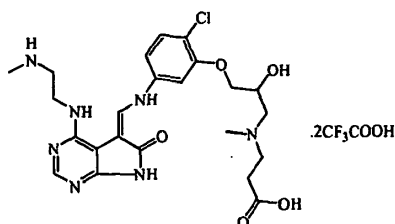
noche a temperatura ambiente a 1 atm de gas de H₂. Tras la captación de H₂ (3 equiv.), se retiró mediante filtración el catalizador a través de Celite. Se lavó el residuo del filtro con metanol y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente con DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 2,67 g (97%) de producto intermedio 103.

c) Preparación del producto intermedio 104



Se agitó una mezcla de producto intermedio 101 (0,0025 mol), producto intermedio 103 (0,0025 mol), MgSO₄ anhidro (2,5 g) y HCl (4 N en 1,4-dioxano; 0,75 ml) en una mezcla de CH₃CN (7 ml) y DMA (7 ml) durante la noche a 80°C. Se vertió la mezcla de reacción en bruto en salmuera, entonces se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica separada varias veces con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente con DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 1,00 g (70%) de producto intermedio 104.

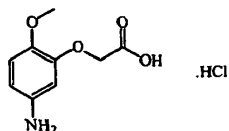
d) Preparación del producto intermedio 105



Se disolvió el producto intermedio 104 (0,00061 mol) en DCM (60 ml) y se trató con TFA (60 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 5 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo en DIPE, se retiró mediante filtración y se secó en alto vacío, produciendo el producto intermedio 105 usado en la siguiente etapa de reacción, sin purificación adicional.

Ejemplo A31

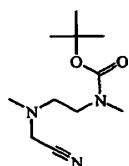
a) Preparación del producto intermedio 106



Se disolvió éster etílico del ácido (5-amino-2-metoxifenoxi)acético (0,00888 moles) en HCl (4 N en 1,4-dioxano; 45 ml). Se agitó la disolución de reacción durante la noche a 55°C. Se evaporó el disolvente y se secó el residuo en bruto a vacío produciendo 2,05 g de producto intermedio 106 que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

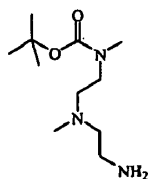
Ejemplo A32

a) Preparación del producto intermedio 107



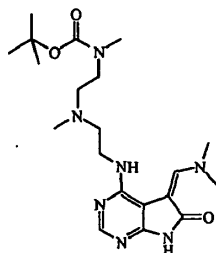
5 Se añadió una disolución de 2-cloro-acetonitrilo (0,045 mol) en CH₃CN (50 ml) a una disolución de éster 1,1-dimetiletilico del ácido N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-carbámico (0,045 mol) y K₂CO₃ (0,045 mol) en CH₃CN (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 27 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se añadió agua y se extrajo esta mezcla tres veces con DCM. Se secó la fase orgánica separada sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente produciendo 10,2 g (99,7%) de producto intermedio 107 que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

10 b) Preparación del producto intermedio 108



15 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio 107 (0,045 mol) en NH₃/MeOH (250 ml) con níquel Raney bajo una atmósfera de H₂. Tras la captación de H₂ (2 equiv.), se retiró mediante filtración el catalizador y se evaporó el filtrado, produciendo el producto intermedio 108 que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

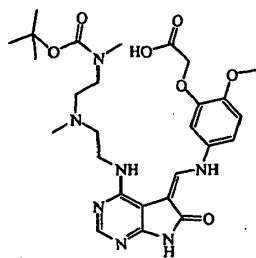
c) Preparación del producto intermedio 109



20 Se disolvió 4-cloro-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona (0,0082 mol) en DMA (32 ml) bajo N₂. Se añadió DIPEA (0,0017 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos. Se añadió el producto intermedio 108 (0,0090 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 100°C bajo N₂. Se enfrió la mezcla hasta 25°C. DMFDMA (0,0346 moles) se añadió y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió la mezcla de reacción en salmuera y se extrajo con EtOAc (3 veces). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: gradiente de DCM/MeOH. de 50:1 a 30:1). Se evaporaron las fracciones de producto recogidas hasta sequedad, produciendo 1,04 g (30%) de producto intermedio 109.

30

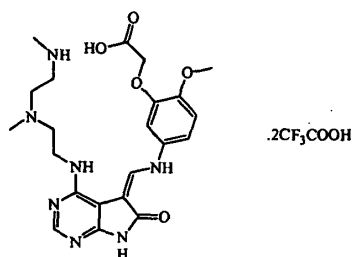
d) Preparación del producto intermedio 110



35 Se disolvió el producto intermedio 109 (0,0010 mol) en DMA (4 ml). Se añadió el producto intermedio 106 (0,0011 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 80°C. Se añadieron otros 0,3 equivalentes de producto intermedio 106 y se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 20 horas adicionales. Se evaporó DMA y se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH, gradiente de 20:1 a 7:1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,44 g (80%) de

producto intermedio 110.

e) Preparación del producto intermedio 111



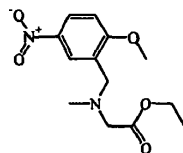
5

Se disolvió el producto intermedio 110 (0,0008 mol) en DCM (5 ml) y TFA (5 ml). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y se secó el residuo en bruto a vacío produciendo un aceite como producto intermedio 111 que se usó como tal en la siguiente etapa.

10

Ejemplo A33

a) Preparación del producto intermedio 112

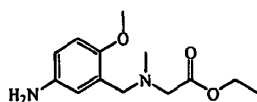


15

Se agitó una mezcla de 2-metoxi-N-metil-5-nitrobenzenometanamina (0,00761 mol), éster etílico del ácido 2-bromoacético (0,01529 mol) y Cs_2CO_3 (0,02293 mol) en DMF (22,93 ml) durante la noche a 80°C. Se retiró mediante filtración Cs_2CO_3 y se evaporó la DMF. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH; gradiente de 50:1 a 30:1). Se evaporaron las fracciones de producto combinadas hasta sequedad, produciendo 0,92 g (32%) de producto intermedio 112.

20

b) Preparación del producto intermedio 113

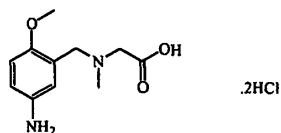


25

Se disolvió el producto intermedio 112 (0,00326 mol) en EtOAc (10 ml). Se añadieron una disolución de tiofeno el 4% en DIPE (3 ml) y V_2O_5 (0,013 g) y se aclaró el N_2 a través de la mezcla. Se añadió lentamente Pt/C (0,09 g) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche bajo una atmósfera de H_2 . Se retiró mediante filtración Pt/C sobre Celite. Se evaporó el disolvente y se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional, produciendo 0,82 g de producto intermedio 113.

30

c) Preparación del producto intermedio 114

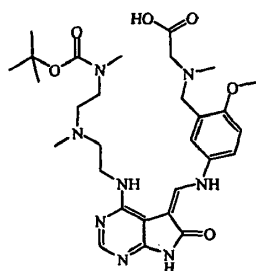


35

Se disolvió el producto intermedio 113 (0,00325 mol) en HCl (4 N en 1,4-dioxano; 16,25 ml) y se agitó la disolución de reacción durante la noche a 55°C. Se evaporó el disolvente y se secó el residuo en bruto a vacío produciendo 1,00 g de producto intermedio 114.

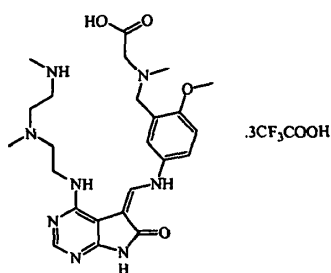
40

d) Preparación del producto intermedio 115



Se disolvió el producto intermedio 109 (0,0010 mol) en DMA (4 ml). Se añadieron el producto intermedio 114 (0,0012 moles) y MgSO_4 anhidro. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 80°C . Se añadieron otros 0,3 equivalentes de producto intermedio 114 y se agitó la reacción a 80°C durante 20 horas adicionales. Se retiró mediante filtración el MgSO_4 anhidro. Se evaporó la DMA y se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH; en gradiente de 20:1 a 7:1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,28 g (47%) de producto intermedio 115.

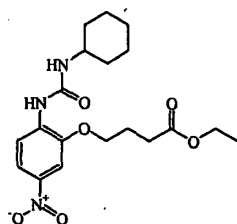
10 e) Preparación del producto intermedio 116



15 Se disolvió el producto intermedio 115 (0,0005 mol) en DCM (5 ml) y TFA (5 ml). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y se secó el residuo en bruto a alto vacío. Se usó el aceite resultante como tal en la siguiente etapa de reacción como producto intermedio 116.

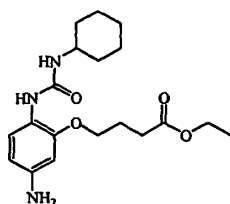
20 Ejemplo A34

a) Preparación del producto intermedio 117



25 Se añadió K_2CO_3 (0,036 mol) a una disolución de N-ciclohexil-N'-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-urea (0,018 mol) y éster etílico del ácido 4-bromo-butanoico (0,018 mol) en DMF (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a 50°C , entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con una disolución acuosa de K_2CO_3 al 10%, luego con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en DIPE, se retiró mediante filtración y se secó, produciendo 6,2 g (87,5%) de producto intermedio 117.

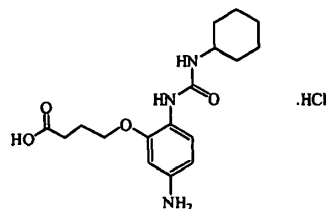
b) Preparación del producto intermedio 118



35

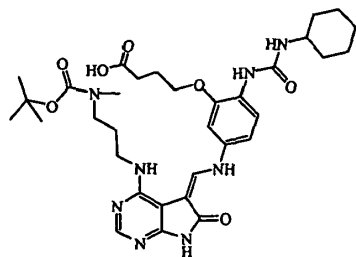
Se añadió una disolución de NH_4Cl (0,014 mol) en H_2O (20 ml) a una mezcla de producto intermedio 117 (0,012 mol) y Fe (0,06 mol) en THF (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante 4 horas, entonces se filtró en caliente. Se añadió EtOAc (200 ml) al filtrado. Se separó la fase orgánica, se lavó con una disolución acuosa de Na_2CO_3 2 N, con salmuera, entonces se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente produciendo 3,31 g (77,3%) de producto intermedio 118.

c) Preparación del producto intermedio 119



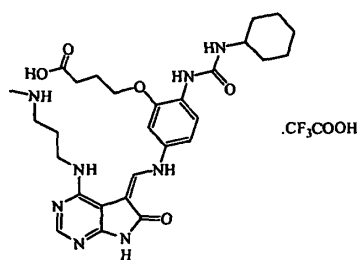
Se disolvió el producto intermedio 118 (6,3 mmol) en HCl (4 N en dioxano, 55 ml) y se calentó la disolución durante la noche a 60°C . Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad, produciendo 2,34 g (100%) de producto intermedio 119.

d) Preparación del producto intermedio 120



Se calentaron el producto intermedio 49 (2,4 mmol) y producto intermedio 119 (2,98 mmol), MgSO_4 (0,6 g) en DMA (15 ml) durante la noche a 80°C . Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: DCM/MeOH 90:10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 0,74 g (47%) de producto intermedio 120.

e) Preparación del producto intermedio 121

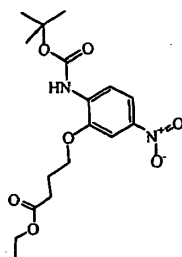


Se disolvió el producto intermedio 120 (1,1 mmol) en DCM (20 ml) y TFA (6 ml) y se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad produciendo 1,12 g de un sólido de color marrón como producto intermedio 121 que se usó como producto en bruto en la siguiente etapa.

Ejemplo A35

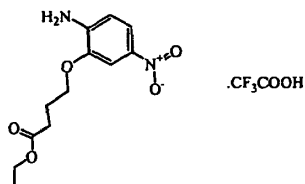
a) Preparación del producto intermedio 122

35



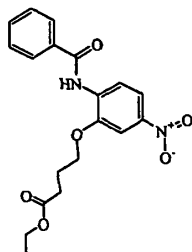
5 Se mezclaron éster 1,1-dimetileílico del ácido (2-hidroxi-4-nitrofenil)-carbámico (0,0787 mol), K_2CO_3 (0,1023 mol) y éster etílico del ácido 4-bromo-butanoico (0,08653 mol) en DMA (236 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 60°C. Se agitó la mezcla durante 12 horas y entonces se vertió en una disolución acuosa saturada de NaCl. Se extrajo esta mezcla con EtOAc, entonces se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se retiró mediante filtración y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: gradiente de hexano/EtOAc: 40:1-30:1-20:1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se secó el residuo (vacío, temperatura ambiente) produciendo 12 g (41%) de un sólido de color amarillo como producto intermedio 122.

b) Preparación del producto intermedio 123



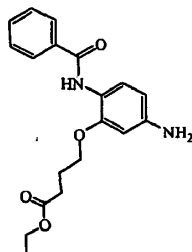
15 Se agitó el producto intermedio 122 (32,5 mmol) en TFA (12 ml) y DCM (30 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad, produciendo 12,5 g (100%) de producto intermedio 123 que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20 c) Preparación del producto intermedio 124



25 Se disolvió el producto intermedio 123 (32,6 mmol) en THF (150 ml) se añadió y trietilamina (13,6 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añadió cloruro de benzoílo (42,5 mmol) gota a gota a lo largo de 20 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron más cloruro de benzoílo (0.6 eq. más) y trietilamina (1.2 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a lo largo de una semana y entonces se concentró hasta sequedad. Se repartió el residuo entre DCM/ H_2O (300 ml, 1:1) y se extrajo la fase acuosa con más DCM. Se lavaron los extractos orgánicos con H_2O , se secaron y se concentraron hasta sequedad, produciendo 1,5 g (15%) de producto intermedio 124.

d) Preparación del producto intermedio 125

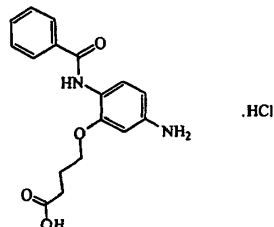


35 Se disolvió el producto intermedio 124 (4 mmol) en THF (100 ml) y se hidrogenó la disolución con Pt/C al 5% como

catalizador a 1 atm. de H₂. Se filtró el catalizador a través de Celite y se concentró el filtrado hasta sequedad, produciendo 1,4 g (100%) de producto intermedio 125.

e) Preparación del producto intermedio 126

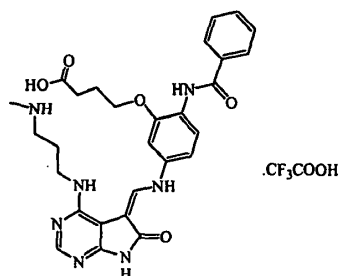
5



Se disolvió el producto intermedio 125 (4 mmol) en HCl (4 M en dioxano; 30 ml) y se calentó la disolución durante la noche a 60°C. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se trituró el residuo con DIPE, produciendo 1,1 g (78%) de producto intermedio 126.

10

f) Preparación del producto intermedio 127



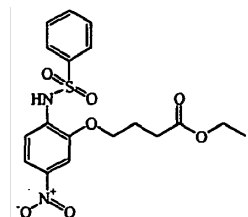
15

Se calentaron el producto intermedio 126 (2,0 mmol) y producto intermedio 49 (1,6 mmol) y MgSO₄ (2,0 g) en CH₃CN (30 ml) y DMA (30 ml) durante la noche a 80°C. Se añadió DMA adicional y se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se redisolvió el residuo en DCM y se filtró de nuevo. Se añadió TFA (5 ml) al filtrado. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró hasta sequedad, produciendo el producto intermedio 127 que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

20

Ejemplo A36

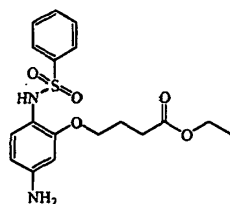
a) Preparación del producto intermedio 128



30

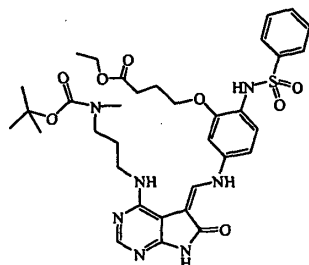
Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido 4-(2-amino-5-nitrofenoxi)-butanoico (0,0447 mol) y cloruro de bencenosulfonilo (0,0447 mol) en piridina (50 ml) durante la noche a 110°C. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo con éter de petróleo retirado mediante filtración y se secó, produciendo 22 g de producto intermedio 128 que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

35



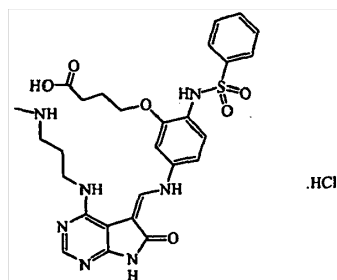
Se agitó una mezcla de producto intermedio 128 (0,039 mol) en EtOH (200 ml) y se hidrogenó durante 48 horas con Pd/C al 10% (2 g) como catalizador. Tras la captación de H₂ (3 equiv.), se retiró mediante filtración el catalizador y se evaporó el filtrado se agitó el residuo en dietil éter retirado mediante filtración y se secó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 3,5 g (23,8%) de producto intermedio 129.

c) Preparación del producto intermedio 130



Se agitó el producto intermedio 49 (1,6 mmol), producto intermedio 129 (2 mmol), HCl (2 mmol de 4 N en dioxano), MgSO₄ (19,2 mmol) en CH₃CN (32 ml) y DMA, el 99% (32 ml) durante la noche a 80°C. Se vertió la mezcla de reacción en salmuera y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Se combinaron las fases orgánicas y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se secó y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se secó el residuo (vacío, temperatura ambiente), produciendo 1,4 g de producto intermedio 130 como un sólido de color amarillo.

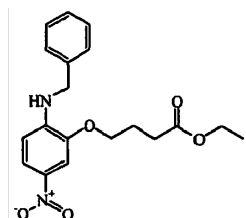
d) Preparación del producto intermedio 131



Se disolvió el producto intermedio 130 (1,6 mmol) en HCl al 37% (1,6 ml) y dioxano (16 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas. Se concentró la mezcla hasta sequedad. Se agitó el producto en DIPE, se retiró mediante filtración y se secó (vacío, temperatura ambiente), produciendo el producto intermedio 131 que se usó como tal en la siguiente etapa.

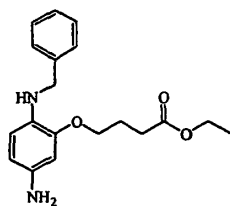
Ejemplo A37

a) Preparación del producto intermedio 132



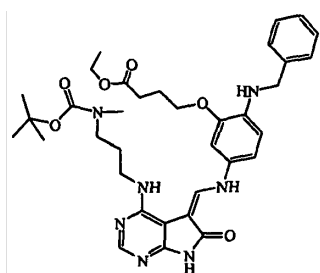
Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido 4-(2-amino-5-nitrofenoxi)-butanoico (0,0664 mol) y benzaldehído (0,07 mol) en DCM (200 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. Se añadió HOAc (0,0664 mol). Se añadió en porciones NaBH(OAc)₃ (0,066 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo esta mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de éter de petróleo/EtOAc). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 18 g (75,6%) de producto intermedio 132.

b) Preparación del producto intermedio 133



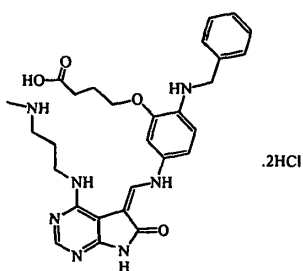
5 Se agitó una mezcla de producto intermedio 132 (0,05 mol), Fe (0,25 mol) y NH_4Cl (0,055 mol) en THF (200 ml) y H_2O (60 ml) y se sometió a reflujo durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se separaron las fases. Se evaporó la fase orgánica. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 4,79 g (28,7%) de producto intermedio 133.

10 c) Preparación del producto intermedio 134



15 Se agitó el producto intermedio 49 (2,97 mmol) y producto intermedio 133 (3,7 mmol) en DMA (60 ml), 1 ml de HCl 4 N en dioxano y MgSO_4 anhidro (35 mmol) durante la noche a 80°C . Se vertió la mezcla de reacción en salmuera y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Se combinaron las fases orgánicas y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se secó y se concentró hasta sequedad. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, (eluyente: gradiente de DCM/ CH_3OH : 50:1 - 40:1 - 30:1 - 20:1 - 10:1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se secó el producto (vacío, temperatura ambiente) produciendo 240 mg (13%) de un sólido de color marrón como producto intermedio 134.

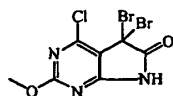
20 d) Preparación del producto intermedio 135



25 Se disolvió el producto intermedio 134 (0,36 mmol) en dioxano (35 ml) y HCl al 5% (7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad. Se agitó el producto en DIPE, se filtró y se secó (vacío, temperatura ambiente), produciendo el producto intermedio 135 usado como tal en la siguiente etapa.

30 Ejemplo A38

a) Preparación del producto intermedio 136

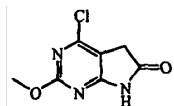


35 Se disolvió 4-cloro-2-metoxi-1H-pirrollo[2,3-d]pirimidina (0,0311 mol) en 2-metil-2-propanol (78,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió en porciones perbromuro-hidrobromuro de piridina (0,0311 mol) a lo largo de un periodo de 15 min. y se agitó la mezcla de reacción resultante durante la noche. Se añadió H_2O (260 ml) y se extrajo el producto con EtOAc (4 x 80 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a 45°C . Se secó el producto (vacío, temperatura

40

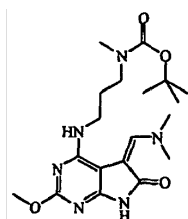
ambiente) produciendo un sólido de color blanco violáceo. Se agitó el sólido en DIPE y se retiró mediante filtración. Se concentró el filtrado hasta sequedad y se secó (vacío, temperatura ambiente) produciendo 1,6 g (41%) de un sólido de color rosado como producto intermedio 136.

5 b) Preparación del producto intermedio 137



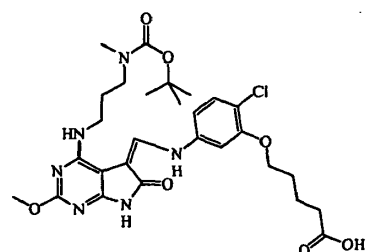
10 Se disolvió el producto intermedio 136 (0,0045 mol) en HOAc y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se añadió en porciones polvo de Zn (0,0500 mol) a lo largo de 30 minutos y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. se retiró mediante filtración el zinc residual y se concentró el filtrado resultante hasta sequedad. Se añadió H₂O (100 ml), seguido por la adición lenta de una disolución acuosa saturada de K₂CO₃ hasta pH 8. Entonces se añadió un litro de EtOAc y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se retiró mediante filtración el precipitado y se separaron ambas fases. Se extrajo la fase acuosa varias veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de hexanos/EtOAc: 10:1-5:1-1:1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se secó el producto (vacío, temperatura ambiente) produciendo 0,342 g (38%) de un sólido de color blanco como producto intermedio 137.

20 c) Preparación del producto intermedio 138



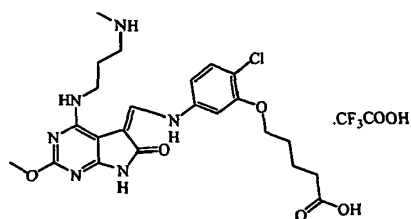
25 Reacción bajo una atmósfera de N₂. Se disolvió el producto intermedio 137 (0,0019 mol) en DMA al 99% (7 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió DIPEA (0,00226 mol) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Finalmente, se añadió éster 1,1-dimetilético del ácido N-(3-aminopropil)-N-metil-carbámico, (0,00209 moles) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 horas a 100°C, bajo una atmósfera de N₂. Entonces, se enfrió la mezcla hasta 25-30°C. DMFDMA (0,0057 moles) se añadió en una porción y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en salmuera y se extrajo esta mezcla varias veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente con DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se secó el residuo (vacío, temperatura ambiente), produciendo 0,20 g (26%) de producto intermedio 138.

35 d) Preparación del producto intermedio 139



40 Se agitó una mezcla de producto intermedio 138 (0,0005 mol), producto intermedio (70) sal de HCl (0,0005 mol) y MgSO₄ anhidro (0,5 g) en una mezcla de CH₃CN (3 ml) y DMA (3 ml) durante la noche a 80°C. Se vertió la mezcla de reacción en bruto en salmuera y se extrajo esta mezcla con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó varias veces con salmuera, entonces se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente con mezcla de eluyente DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 0,2 g (66%) de producto intermedio 139.

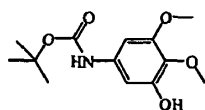
e) Preparación del producto intermedio 140



- 5 Se disolvió el producto intermedio 139 (0,00033 mol) en DCM (6 ml) y se trató con TFA (6 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 15 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se secó el residuo a alto vacío a 60°C durante 20 horas, produciendo el producto intermedio 140 que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

Ejemplo A39

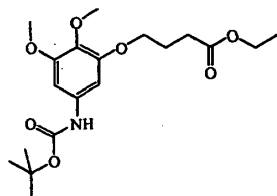
- 10 a) Preparación del producto intermedio 141



- 15 Se hidrogenó una mezcla de 1,2-dimetoxi-5-nitro-3-(fenilmetoxi)benceno (0,1380 mol), Pd(OH)₂/C (4,0 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (también anhídrido de terc-butoxicarbonilo) (0,1380 mol) en THF (500 ml) durante la noche a una presión de H₂ de 50 psi a 50°C. Tras la captación de H₂ (4 eq.), se retiró mediante filtración el catalizador y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 4/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 28 g (76%) de producto intermedio 141.

20

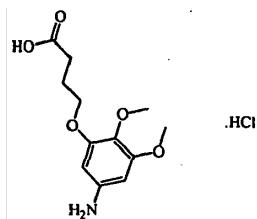
- b) Preparación del producto intermedio 142



- 25 Se agitó una mezcla de producto intermedio 141 (0,00742 mol), éster etílico del ácido 4-bromo-butanoico (1,1 equiv, 0,00817 mol) y K₂CO₃ (1,1 equiv, 0,00817 mol) en CH₃CN (22 ml) durante la noche a 80°C. De nuevo, se añadió éster etílico del ácido 4-bromo-butanoico (0,47 equiv, 0,5 ml) y se agitó la reacción durante 4 horas a 80°C. Se retiró K₂CO₃ mediante filtración. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: n-Hexano/EtOAc; gradiente de 15:1 a 5:1). Se concentraron las fracciones combinadas hasta sequedad, produciendo: 3 g de producto intermedio 142 que se usó en la siguiente etapa de reacción.

30

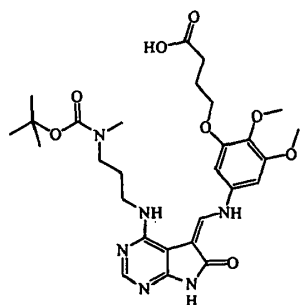
- c) Preparación del producto intermedio 143



35

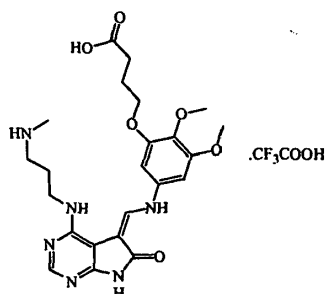
- Se disolvió el producto intermedio 142 (0,00782 mol) en HCl (4 N en 1,4-dioxano; 39 ml) y se agitó la disolución de reacción durante la noche a 55°C. Se evaporó el disolvente, produciendo 2,2 g de producto intermedio 143 que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

- 40 d) Preparación del producto intermedio 144



Se disolvió el producto intermedio 49 (0,00133 mol) en DMA (4 ml). Se añadieron el producto intermedio 143 (0,00159 moles) y MgSO_4 anhidro. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante la noche a 80°C . Entonces, se retiró mediante filtración el MgSO_4 . Se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de DCM/MeOH de 20/1 a 70/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo el producto intermedio 144.

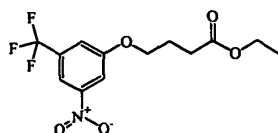
e) Preparación del producto intermedio 145



Se disolvió el producto intermedio 144 (máx. 0,00133 mol) en una mezcla de TFA (5 ml) y DCM (5 ml) y se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes. Se secó el aceite resultante a alto vacío, produciendo el producto intermedio 145.

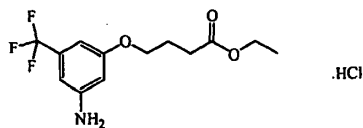
Ejemplo A40

a) Preparación del producto intermedio 146



Se disolvió 3-nitro-5-(trifluorometil)fenol (0,0154 mol) en CH_3CN (46 ml), entonces se añadió éster etílico del ácido 4-bromo-butanoico (0,0185 mol), seguido por la adición de K_2CO_3 (0,0232 mol). Se calentó la mezcla de reacción durante la noche a 80°C . Se retiró mediante filtración el sólido y se lavó con CH_3CN . Se añadió EtOAc (20 ml) y se lavó la mezcla con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: razón de hexano/EtOAc: 40/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se secó el producto (vacío, temperatura ambiente) produciendo 4,40 g (89%) de un sólido de color amarillo pálido como producto intermedio 146.

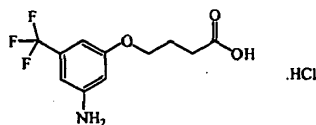
b) Preparación del producto intermedio 147



Se disolvió el producto intermedio 146 (0,0137 mol) en THF (48 ml), a temperatura ambiente. Entonces se añadió Pt/C al 5% (0,88 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 durante 15 horas. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se secó el producto (vacío, temperatura ambiente), produciendo un aceite de color marrón. Se obtuvo la sal clorhídrica mediante burbujeo de gas de HCl en una disolución de la anilina en dietil éter, produciendo 3,86 g (86%) de producto

intermedio 147.

c) Preparación del producto intermedio 148

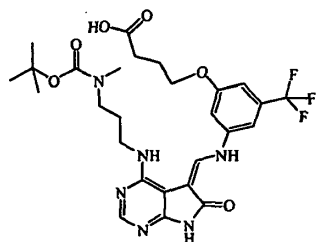


5

Se disolvió el producto intermedio 147 (0,0118 mol) en HCl (4 N en 1,4-dioxano; 30 ml) y se calentó la mezcla durante la noche a 60°C. Se evaporó el disolvente y se agitó el residuo con dietil éter, se retiró mediante filtración y se secó (vacío, temperatura ambiente) produciendo 3,40 g (96%) como producto intermedio 148.

10

d) Preparación del producto intermedio 149

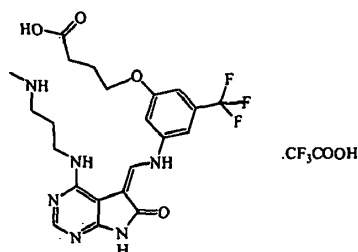


15

Se disolvió el producto intermedio 49 (0,00133 mol) en DMA (4 ml). Se añadieron el producto intermedio 148 (0,00159 moles) y MgSO₄ anhidro. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 80°C. Entonces, se retiró mediante filtración MgSO₄. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de DCM/MeOH de 20/1 a 70/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo el producto intermedio 149.

20

e) Preparación del producto intermedio 150



25

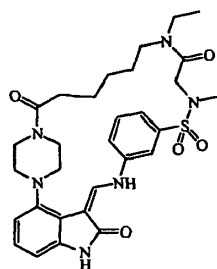
Se disolvió el producto intermedio 149 (máx. 0,00133 mol) en una mezcla de TFA (5 ml) y DCM (5 ml). Y se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes. Se secó el aceite resultante (bomba de alto vacío), produciendo el producto intermedio 150.

B. Preparación de los compuestos

30

Ejemplo B1

Preparación del compuesto 1



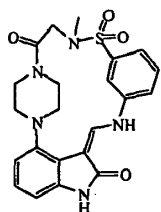
35

Se agitó una mezcla de PyBOP (1 g) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente. Se disolvió el producto intermedio 12 (0,00055 mol) y se añadió Et₃N (3 ml) en DMF (130 ml) gota a gota a lo largo de un periodo de 4 horas a la mezcla

de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo con H₂O. Se retiró mediante filtración el precipitado, se lavó con H₂O y se secó. Se purificó el precipitado mediante cromatografía en columna de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 µm, 250 g, D.I. 5 cm). Se usaron las fases móviles mencionadas para aplicar un gradiente (fase A: el 90% de una disolución de NH₄OAc al 0,5% en agua + el 10% de CH₃CN; fase B: CH₃OH (opcional); fase C: CH₃CN). Se recogió la primera fracción y se concentró mediante evaporación parcial del disolvente (hasta precipitación). Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó (vacío). Rendimiento: 0,007 g de compuesto 1 (1,8%; mezcla de Z/E).

10 Ejemplo B2

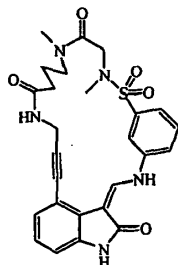
Preparación del compuesto 2



15 Se agitó una mezcla de PyBOP (0,0027 mol), Et₃N (10 ml) y DMF (50 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de producto intermedio 15 (0,0006 mol) en DMF (100 ml) gota a gota en 3 horas. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo con H₂O y se extrajo con DCM (3x). Se lavó la fase orgánica con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente orgánico. Se suspendió el residuo en CH₃CN. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 0,135 g de compuesto 2 (± el 69% de Z/ el 31% de E).

Ejemplo B3

25 Preparación del compuesto 3

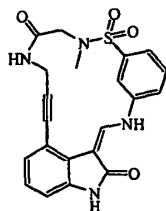


30 Se agitó una mezcla de PyBOP (0,4 g) en DMF (25 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de producto intermedio 22 (0,000185 mol) en DMF (75 ml) y Et₃N (3 ml) gota a gota a lo largo de un periodo de 2 horas a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo con H₂O. Se retiró mediante filtración el precipitado. Se suspendió el precipitado en CH₃CN. Se retiró mediante filtración el precipitado, se lavó con CH₃CN y se secó (vacío). Rendimiento: 0,062 g de compuesto 3 (el 65% de isómero Z cuando se midió mediante RMN en una disolución de DMSO-d₆ a temperatura ambiente tras el equilibrio).

Ejemplo B4

Preparación del compuesto 4

40

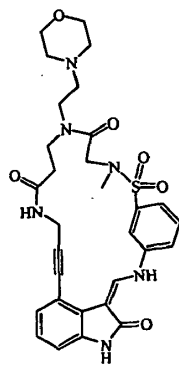


Se agitó una mezcla de PyBOP (0,00035 mol) en Et₃N (10 ml) y DMF a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de producto intermedio 23 (0,000074 mol) en DMF gota a gota a lo largo de un periodo de 3 horas. Se

evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo con H₂O. Se extrajo esta mezcla (3x) con DCM. Se separó la fase orgánica, se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 µm, 250 g, D.I. 5 cm). Se usaron las fases móviles mencionadas para aplicar un gradiente (fase A: el 90% de una disolución de NH₄OAc al 0,5% en agua + el 10% de CH₃CN; fase B: CH₃OH (opcional); fase C: CH₃CN). Se recogieron los grupos de fracción de producto y se evaporó el disolvente orgánico. Se extrajo el concentrado acuoso 3x con DCM. Se lavó la fase orgánica separada con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,008 g de compuesto 4 (25%).

10 Ejemplo B5

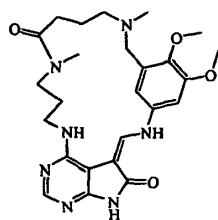
Preparación del compuesto 5



15 Se agitó una mezcla de PyBOP (0,0027 mol) en DMF (100 ml) y Et₃N (10 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de producto intermedio 25 (0,0006 mol) en DMF (100 ml) gota a gota a lo largo de un periodo de 3 horas. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. Se evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo con H₂O y se extrajo con DCM + una pequeña cantidad de MeOH (2x). Se separó la fase orgánica, se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 µm, 250 g, D.I. 5 cm). Se usaron las fases móviles mencionadas para aplicar un gradiente (fase A: el 90% de una disolución de NH₄OAc al 0,5% en agua + el 10% de CH₃CN; fase B: CH₃OH (opcional); fase C: CH₃CN). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente orgánico hasta que resultó un precipitado. Se retiró mediante filtración el precipitado, se lavó con H₂O y se secó (vacío). Rendimiento: 0,073 g de compuesto 5 (el 20% de isómero Z cuando de midió mediante RMN en una disolución de DMSO-d₆ a temperatura ambiente tras el equilibrio).

Ejemplo B6

30 Preparación del compuesto 6

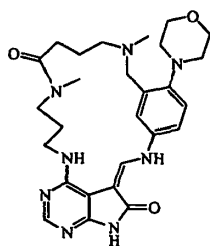


35 Se disolvió el producto intermedio 32 (0,00025 mol; en bruto) en DMF (10 ml). Se añadió esta disolución gota a gota a una mezcla de HBTU (2,2 eq., 0,00055 mol) y DIPEA (30 eq., 0,0075 mol) en DMF (21 ml), usando una bomba peristáltica Watson-Marlow (0,50 rpm). Se agitó la mezcla de reacción durante una hora a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción mediante la adición de NH₃/MeOH (1 ml). Se evaporó la mezcla resultante y entonces se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: mezcla de DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,040 g de compuesto 6 (rendimiento del 20,2% a lo largo de 3 etapas de reacción).

Ejemplo B7

Preparación del compuesto 7

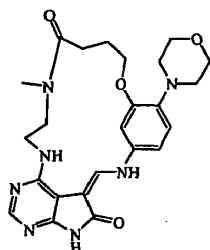
45



Se disolvió el producto intermedio 38 (0,00025 mol) en DMF (10 ml). Se añadió esta disolución gota a gota a una mezcla de HBTU (2,2 eq., 0,00055 mol) y DIPEA (30 eq., 0,0075 mol) en DMF (21 ml), usando una bomba peristáltica Watson-Marlow (0,50 rpm). Se agitó la mezcla de reacción durante una hora a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción mediante la adición de NH_3/MeOH (1 ml). Se evaporó la mezcla resultante y entonces se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: mezcla de DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,018 g de compuesto 7 (rendimiento del 8,6% a lo largo de 3 etapas de reacción).

Ejemplo B8

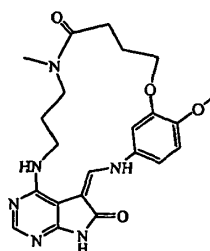
Preparación del compuesto 8



Se añadió una disolución de producto intermedio 47 (0,00025 mol) en DMF (10 ml) gota a gota a una mezcla de HBTU (2,2 eq.; 0,00055 mol) y DIPEA (30 eq.; 0,0075 mol) en DMF (10 ml), usando una bomba peristáltica Watson-Marlow (0,50 rpm). Se agitó la mezcla de reacción durante una hora adicional a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción mediante la adición de NH_3/MeOH (1 ml). Se evaporó la mezcla resultante y entonces se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo el compuesto 8.

Ejemplo B9

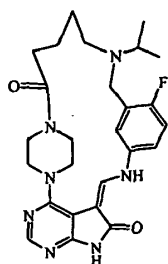
Preparación del compuesto 9



Se añadió una disolución de producto intermedio 51 (0,0001 mol) en DMA (2 ml) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 a una mezcla con agitación de PyBOP (0,0005 mol) y Et_3N (0,0005 mol) en DMA (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió H_2O (10 ml) gota a gota. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH de 97,5/2,5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en DIPE. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 0,021 g de compuesto 9 (el 47,95% de isómero Z cuando se midió mediante RMN en una disolución de DMSO-d_6 a temperatura ambiente tras el equilibrio).

Ejemplo B10

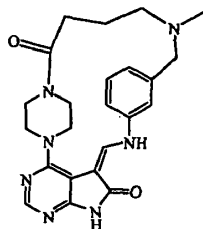
Preparación del compuesto 10



Se añadió una disolución de producto intermedio 62 (0,00018 mol) en DMF (25 ml; seco) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 a una mezcla con agitación de PyBOP (0,0009 mol) y Et_3N (0,0009 mol) en DMF (25 ml; seca). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió H_2O (10 ml). Se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a H_2O , entonces se alcalinizó con K_2CO_3 . Se extrajo esta mezcla con DCM/MeOH. Se separó la fase orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,029 g de compuesto 10 (32,7%; Z/E \pm 78/22).

Ejemplo B11

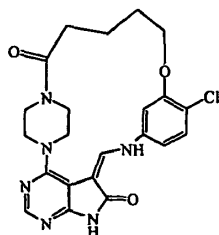
Preparación del compuesto 11



Se añadió una disolución de producto intermedio 67 (0,0001 mol) en DMF (10 ml; seca) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 a una mezcla con agitación de PyBOP (0,0005 mol) y Et_3N (0,0006 mol) en DMF (10 ml; seca). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a H_2O , entonces se alcalinizó con K_2CO_3 . Se extrajo esta mezcla con DCM-MEOH. Se separó la fase orgánica y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: DCM/MeOH 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en DIPE, se retiró mediante filtración y se secó. Rendimiento: 0,015 g de compuesto 11 (34,6%; Z/E \pm 65/35).

Ejemplo B12

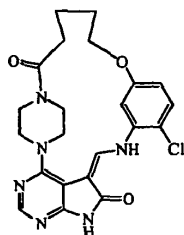
Preparación del compuesto 12



Se añadió una disolución de producto intermedio 72 (0,00024 mol) en DMF (25 ml; seca) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 a una mezcla con agitación de PyBOP (0,0012 mol) y Et_3N (0,0018 mol) en DMF (25 ml; seca). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió H_2O y se agitó esta mezcla durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente. Se agitó el concentrado en CH_3CN en ebullición, entonces se enfrió y se retiró mediante filtración el precipitado resultante y se secó. Se llevó esta fracción (0,077 g) a agua, entonces se extrajo con DCM/MeOH. Se separó la fase orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en CH_3CN . Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 0,055 g de compuesto 12 (28,5%; Z/E \pm 79/21).

Ejemplo B13

Preparación del compuesto 13

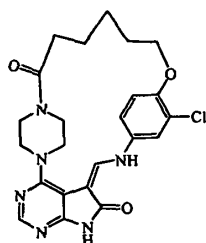


5 Se añadió una disolución de producto intermedio 77 (0,0002 mol) en DMF (15 ml; seca) gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂ a una mezcla con agitación de PyBOP (0,0005 mol) y Et₃N (0,00075 mol) en DMF (15 ml; seca). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió H₂O (10 ml) y se agitó esta mezcla durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente. Se agitó el concentrado en CH₃CN en ebullición, entonces se enfrió y se retiró mediante filtración el precipitado resultante y se secó. Rendimiento: 0,085 g de compuesto 13 (Z/E ± 96/4).

10

Ejemplo B14

Preparación del compuesto 14



15

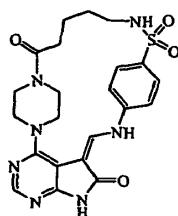
2 Diferentes mezclas de reacción. Mezcla de reacción 1: Se añadió una disolución de producto intermedio 82 (0,00017 mol) en DMF (25 ml) gota a gota (en 30 minutos) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂ a una mezcla con agitación de PyBOP (0,00086 mol) y Et₃N (0,0014 mol) en DMF (25 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió H₂O (10 ml). Se agitó esta mezcla durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente. El residuo contenía el compuesto en bruto 14. Mezcla de reacción 2: Se añadió una disolución de producto intermedio 82 (0,00036 mol) en DMF (50 ml) gota a gota (en 30 minutos) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂ a una mezcla con agitación de PyBOP (0,00188 mol) y Et₃N (0,0031 mol) en DMF (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió H₂O (20 ml). Se agitó esta mezcla durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a H₂O. Se extrajo esta mezcla con DCM/MeOH. Se separó la fase orgánica y se evaporó el disolvente. Se combinaron los residuos de la mezcla de reacción 1 y 2 y se purificaron sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en DIPE/EtOAc. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 0,025 g de compuesto 14 (10%; mezcla de Z/E).

30

Ejemplo B15

Preparación del compuesto 15

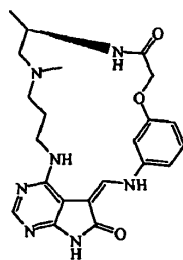
35



40 Se añadió una disolución de producto intermedio 86 (0,000105 mol) en DMF (15 ml; seca) gota a gota a una mezcla de PyBOP (0,00055 mol) y Et₃N (0,000825 mol) en DMF (15 ml; seca), se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió H₂O (10 ml) y se agitó la mezcla. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en CH₃CN. Se retiró mediante filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 0,042 g de compuesto 15 (83%; mezcla de Z/E).

Ejemplo B16

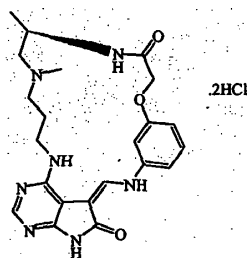
a) Preparación del compuesto 99



5

Se añadió muy lentamente una disolución de producto intermedio 90 (2,3 mmol) en DMF (115 ml) (a lo largo de 1 hora) usando una bomba peristáltica Marlow a una disolución de HBTU (5,06 mmol) y DIPEA (57,5 mmol) en DMF (57,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante una hora adicional antes de extinguirse mediante 2 ml de NH_3 7 N en MeOH. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se repartió el residuo entre DCM y bicarbonato de sodio ac. sat. Se extrajo la fase acuosa con más DCM. Se lavaron los extractos orgánicos con más bicarbonato de sodio sat., se secaron y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía (eluyente: gradiente de DCM/MeOH). Se combinaron las fracciones puras y se concentró. Se cristalizó el residuo resultante con CH_3CN y se retiró mediante filtración produciendo 0,035 g (3,5%) de compuesto 99.

15 b) Preparación del compuesto 100

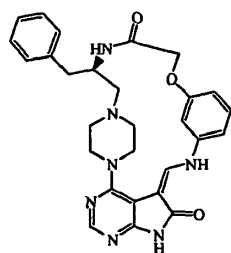


A una disolución de compuesto 99 (0,027 mmol) en MeOH (1 ml) y DCM (1 ml), se le añadió HCl (4 N en dioxano) (0,040 mmol) y se concentró la mezcla en el evaporador rotatorio hasta que se formó un sólido. Se dejó enfriar la mezcla y se filtró. Se lavó el sólido resultante con diclorometano y se secó a alto vacío, produciendo 0,005 g de compuesto 100.

Ejemplo B17

25

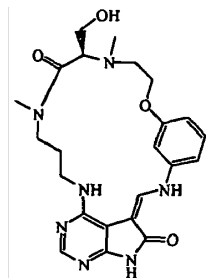
Preparación del compuesto 101



30 Se añadió muy lentamente una disolución de producto intermedio 95 (1,02 mmol) en DMF (50 ml) (a lo largo de 1 hora) usando una bomba peristáltica Marlow a una disolución de HBTU (2,25 mmol) y DIPEA (25 mmol) en DMF (25 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora adicional antes de extinguirse mediante 6 ml de NH_3 7 N en MeOH. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se repartió el residuo entre DCM y bicarbonato de sodio ac. sat. Se extrajo la fase acuosa con más DCM. Se lavaron los extractos orgánicos con más bicarbonato de sodio sat., se secaron y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía, (eluyente: gradiente de DCM-MeOH). Se combinaron las fracciones puras y se concentró. Se cristalizó el residuo con CH_3CN . Se retiró mediante filtración el sólido y se lavó con CH_3CN y DIPE. Se secó el sólido a alto vacío, produciendo 0,020 g (4%) de compuesto 101.

40 Ejemplo B18

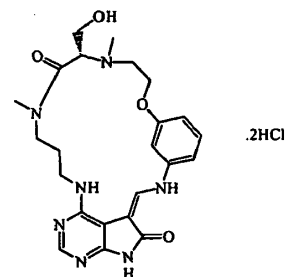
a) Preparación del compuesto 102



- 5 Se añadió muy lentamente una disolución de producto intermedio 100 (1,12 mmol) en DMF (56,67 ml) (a lo largo de 1 hora) usando una bomba peristáltica Marlow a una disolución de HBTU (2,49 mmol) y DIPEA (28,5 mmol) en DMF (28,33 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante una hora adicional antes de extinguirse mediante 2 ml de NH_3 7 N en MeOH. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se repartió el residuo entre DCM y K_2CO_3 ac. sat. Se extrajo la fase acuosa con más DCM. Se lavaron los extractos orgánicos con más K_2CO_3 sat., se secaron y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía (eluyente: gradiente de DCM/MeOH). Se combinaron las fracciones puras y se concentró. Se cristalizó el residuo resultante con CH_3CN , se retiró mediante filtración y se secó a vacío produciendo 0,200 g (38%) de compuesto 102.

b) Preparación del compuesto 103

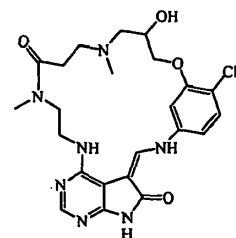
15



- 20 Se añadió a una disolución de compuesto 102 (0,14 mmol) en MeOH (3 ml) y DCM (3 ml), HCl (4 N en dioxano) (0,21 mmol) y se concentró la mezcla en el evaporador rotatorio hasta que se formó un sólido. Se dejó enfriar la mezcla y se filtró. Se lavó el sólido resultante con diclorometano y se secó a alto vacío, produciendo 0,069 g (98%) de compuesto 103.

Ejemplo B 19

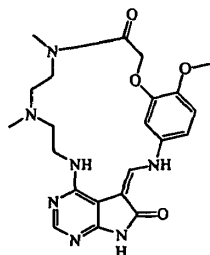
25 Preparación del compuesto 104



- 30 Se añadió muy lentamente una disolución de producto intermedio 105 (0,00061 mol) en DMF (50 ml) (a lo largo de un periodo de 60 min.), usando una bomba peristáltica Marlow, a una disolución de HBTU (0,0015 mol) y DIPEA (0,01525 mol) en DMF (25 ml). Entonces se agitó la mezcla de reacción durante una hora y se extinguió la reacción mediante la adición de 6 ml de NH_3 en MeOH (7 N). Se evaporaron los disolventes. Se repartió el residuo entre DCM y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se volvió a extraer la fase acuosa con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secaron, se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH, elución en gradiente). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se trituro el residuo resultante en CH_3CN caliente, entonces se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se retiró mediante filtración el sólido, se lavó con CH_3CN y DIPE, entonces se secó en alto vacío, produciendo 0,125 g (41%) de compuesto 104.

40 Ejemplo B20

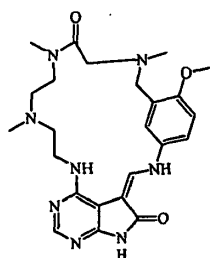
Preparación del compuesto 105



- 5 Se disolvieron HBTU (0,0017 mol) y DIPEA (0,0228 mol) en DMF (50 ml). Se añadió lentamente una disolución de producto intermedio 111 (0,0008 mol) en DMF (50 ml) usando una bomba Marlow. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 1 ml de NH_3 en MeOH (7 N). Se evaporaron los disolventes. Se redisolvió el residuo en bruto en DCM y se lavó con una disolución acuosa de Na_2CO_3 . Se volvió a extraer la fase acuosa dos veces con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH, gradiente de 10:1 a 7:1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 0,048 g (14%) de compuesto 105.

Ejemplo B21

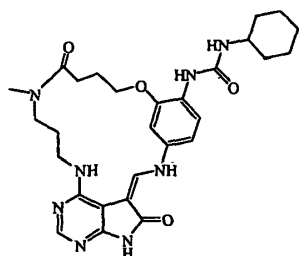
- 15 Preparación del compuesto 106



- 20 Se disolvieron HBTU (0,0010 mol) y DIPEA (0,0141 mol) en DMF (50 ml). Se añadió lentamente una disolución de producto intermedio 116 (0,0005 mol) en DMF (50 ml), usando una bomba Marlow. Se extinguió la reacción mediante la adición de 1 ml de NH_3 en MeOH (7 N). Se evaporaron los disolventes. Se redisolvió el residuo en bruto en DCM y se lavó con una disolución acuosa de Na_2CO_3 . Se volvió a extraer la fase acuosa dos veces con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH: gradiente de 10:1 a 7:1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 43 mg (19%) de compuesto 106.

Ejemplo B22

- 30 Preparación del compuesto 107

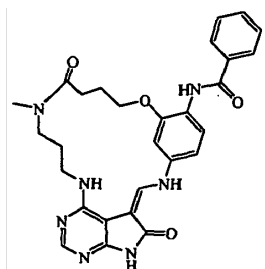


- 35 Se establecieron dos reacciones de 0,45 g cada una en paralelo. Se añadió muy lentamente una disolución de producto intermedio 121 (0,79 mmol) en DMF (15 ml) (4 h) usando una bomba peristáltica Marlow (0,75 rpm) a una disolución de HBTU (1,74 mmol) y DIPEA (19,7 mmol) en DMF (400 ml). Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora adicional antes de extinguirse con NH_3 7 N en MeOH (2,5 ml). Se concentró esta mezcla de reacción hasta sequedad y se repartió el residuo entre carbonato de sodio sat. y DCM. Se extrajo la fase acuosa con más DCM y se lavaron los extractos orgánicos con más carbonato de sodio, se secaron y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (tampón bicarbonato de amonio). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo

42 mg de compuesto 107.

Ejemplo B23

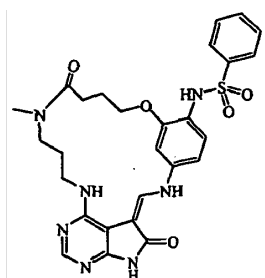
5 Preparación del compuesto 108



- 10 Se añadió muy lentamente una disolución de producto intermedio 127 (2 mmol) en DMF (100 ml) (1 hora) usando una bomba peristáltica Marlow a una disolución de HBTU (4,4 mmol) y DIPEA (50 mmol) en DMF (50 ml). Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora adicional antes de extinguirse con 3 ml de NH_3 7 N en MeOH. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se repartió el residuo entre DCM y K_2CO_3 ac. sat. Se extrajo la fase acuosa con más DCM. Se lavaron los extractos orgánicos con más K_2CO_3 sat., se secaron y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía (eluyente: gradiente de DCM/MeOH).
- 15 Se combinaron las fracciones puras y se concentró. Se recrystalizó el residuo con CH_3CN , produciendo 0,140 g (14%) de compuesto 108.

Ejemplo B24

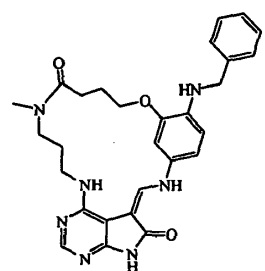
20 Preparación del compuesto 109



- 25 Se añadió muy lentamente una disolución de producto intermedio 131 (1,6 mmol) en DMF (80 ml) (1 hora) usando una bomba peristáltica Marlow a una disolución de HBTU (3,52 mmol) y DIPEA (40 mmol) en DMF (40 ml). Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora adicional antes de extinguirse con 3 ml de NH_3 7 N en MeOH. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se repartió el residuo entre DCM y K_2CO_3 ac. sat. Se extrajo la fase acuosa con más DCM. Se lavaron los extractos orgánicos con más K_2CO_3 sat., se secaron y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía (eluyente: gradiente de DCM-MeOH).
- 30 Se combinaron las fracciones puras y se concentró. Se recrystalizó el residuo con CH_3CN , produciendo 0,168 g (19%) de compuesto 109.

Ejemplo B25

35 Preparación del compuesto 110



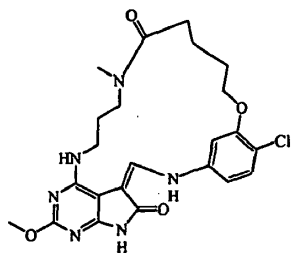
- 40 Se añadió muy lentamente una disolución de producto intermedio 135 (0,36 mmol) en DMF (18,67 ml) (1 hora) usando una bomba peristáltica Marlow a una disolución de HBTU (0,8 mmol) y DIPEA (9,2 mmol) en DMF (9,33 ml).

Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora adicional antes de extinguirse con 1 ml de NH_3 7 N en MeOH. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se repartió el residuo entre DCM y K_2CO_3 ac. sat. Se extrajo la fase acuosa con más DCM. Se lavaron los extractos orgánicos con más K_2CO_3 sat., se secaron y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía (eluyente: gradiente de DCM/MeOH).
 5 Se combinaron las fracciones puras y se concentró, produciendo 0,049 g (26,5%) de compuesto 110.

Ejemplo B26

Preparación del compuesto 111

10



15

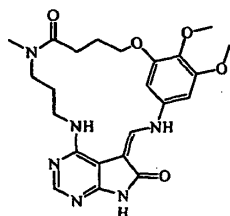
20

Se añadió muy lentamente una disolución de producto intermedio 140 (0,00033 mol) en DMF (17 ml) (a lo largo de un periodo de 60 min.), usando una bomba peristáltica Marlow, a una disolución de HBTU (0,000726 mol) y DIPEA (0,00825 mol) en DMF (8 ml). Cuando se completó la adición de producto intermedio, se agitó la mezcla de reacción durante una hora, entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 6 ml de NH_3 en MeOH (7 N). Se evaporaron los disolventes. Se repartió el residuo entre DCM y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se volvió a extraer la fase acuosa con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH, elución en gradiente). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se trituroó el residuo con CH_3CN caliente, entonces se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se retiró mediante filtración el sólido, se lavó con CH_3CN y DIPE, entonces se secó en alto vacío, produciendo 0,032 g (20%) de compuesto 111.

25

Ejemplo B27

Preparación del compuesto 112



30

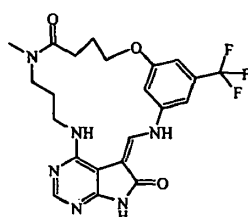
35

Se disolvieron HBTU (0,0006 mol) y DIPEA (0,0084 mol) en DMF (50 ml). Se añadió lentamente el producto intermedio 145 (0,0003 mol) usando una bomba Watson Marlow como disolución en DMF (c.s.). Cuando se completó la adición se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de 1 ml de NH_3 en MeOH (7 N). Se evaporaron los disolventes. Se redisolvió el producto en bruto en DCM y se lavó con una disolución acuosa de Na_2CO_3 . Se volvió a extraer la fase acuosa dos veces con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: gradiente de DCM/MeOH de 10:1 a 7:1). Se evaporaron las fracciones combinadas hasta sequedad, produciendo el compuesto 112.

40

Ejemplo B28

Preparación del compuesto 113

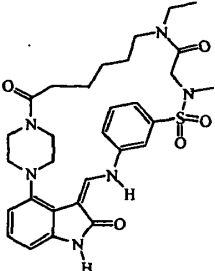
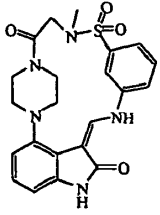
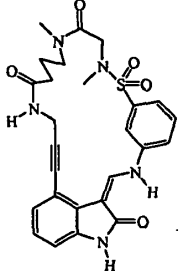
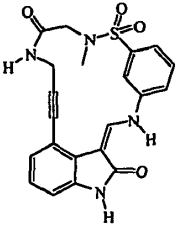
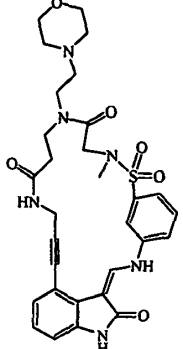
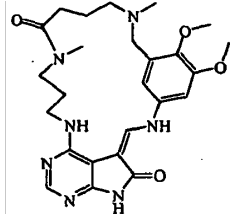


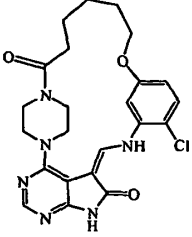
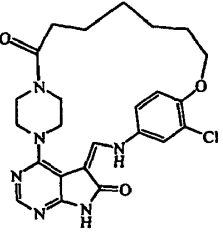
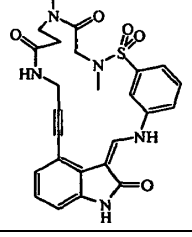
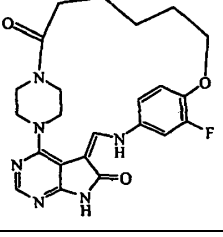
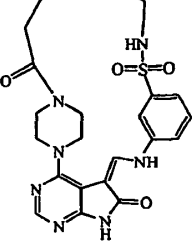
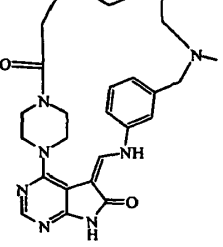
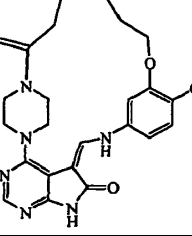
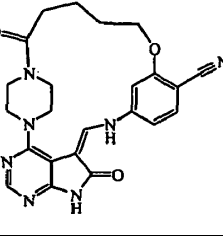
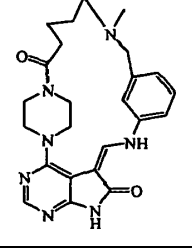
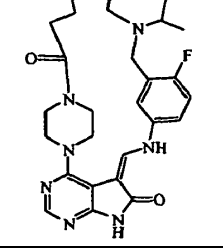
Se disolvieron HBTU (0,0006 mol) y DIPEA (0,0084 mol) en DMF (50 ml). Se añadió lentamente el producto intermedio 150 (0,0003 mol) como disolución en DMF (c.s.) usando una bomba Watson Marlow. Cuando se completó la adición se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de 1 ml de NH₃ en MeOH (7 N). Se evaporaron los disolventes. Se redisolvió el producto en bruto en DCM y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃. Se volvió a extraer la fase acuosa dos veces con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se secó y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: gradiente de DCM-MeOH de 10:1 a 7:1). Se evaporaron las fracciones combinadas hasta sequedad, produciendo el compuesto 113.

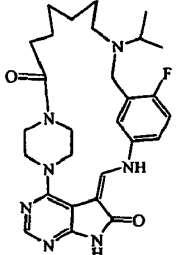
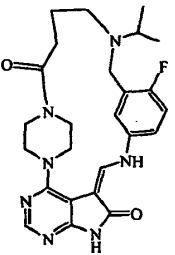
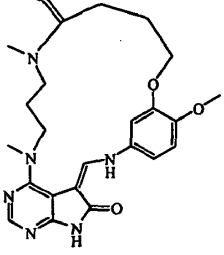
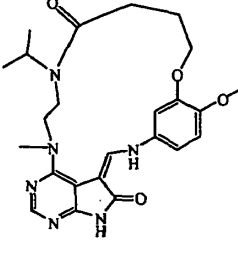
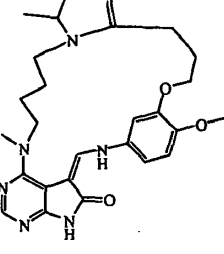
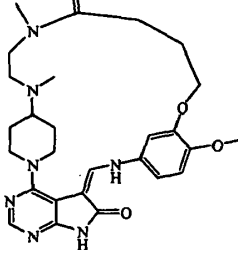
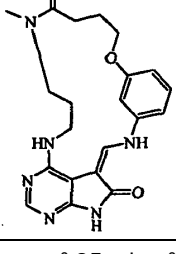
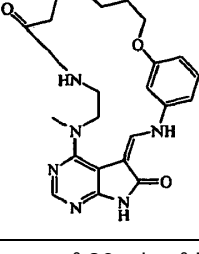
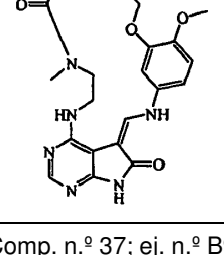
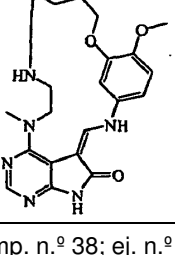
Los compuestos en la tabla 1 se prepararon en analogía a uno de los procedimientos descritos anteriormente, indicados mediante Ej. n.º. Los procedimientos mostrados a modo de ejemplo se indican mediante un “*”. Todos los compuestos bases libres.

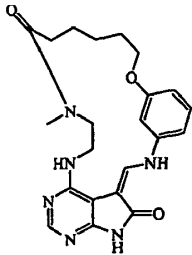
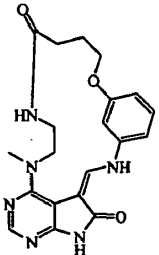
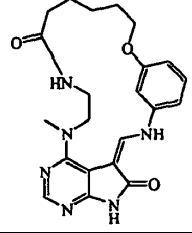
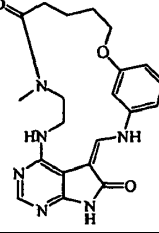
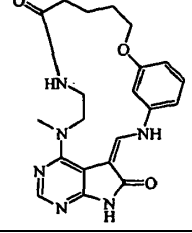
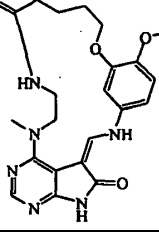
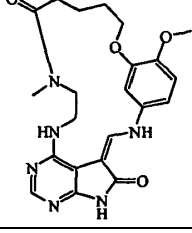
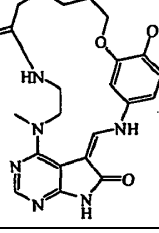
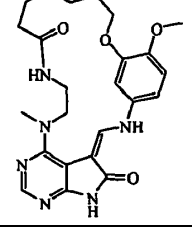
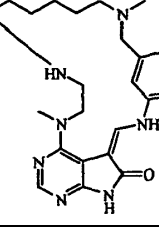
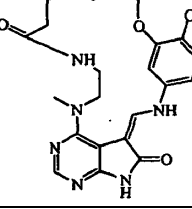
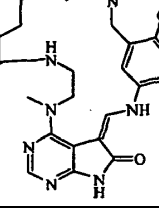
Para simplicidad los compuestos siempre se dibujan como el isómero Z, pero puesto que se observó que los compuestos abarcados dentro del alcance de esta invención pueden cambiar entre la configuración Z y E, es obvio que todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos pretenden abarcarse dentro del alcance de la presente invención.

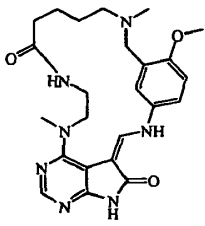
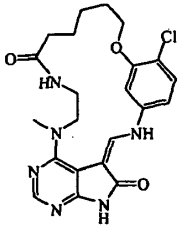
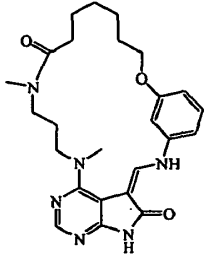
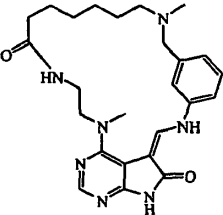
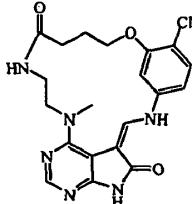
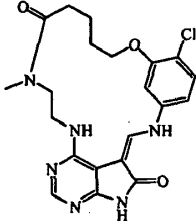
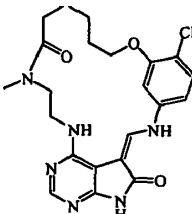
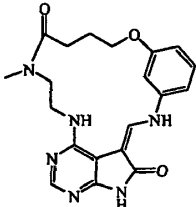
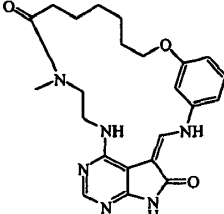
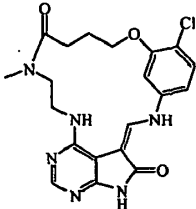
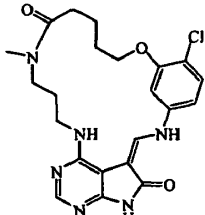
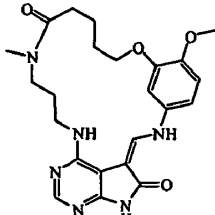
Tabla 1

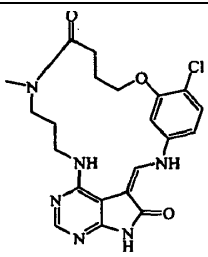
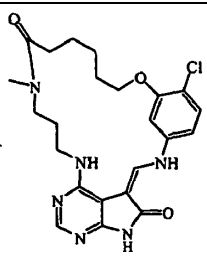
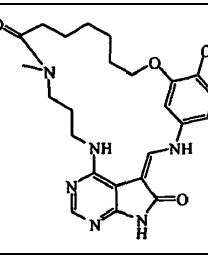
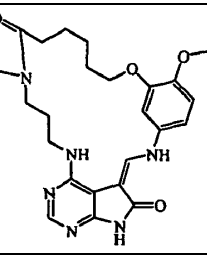
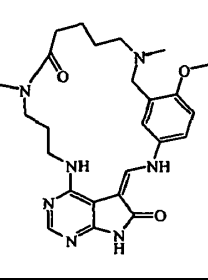
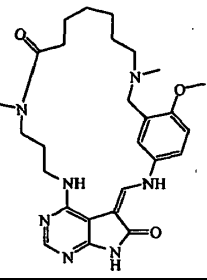
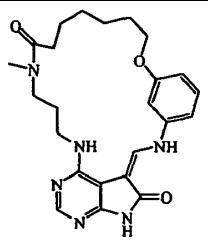
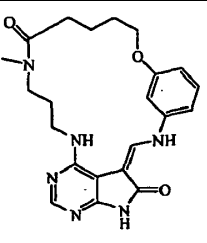
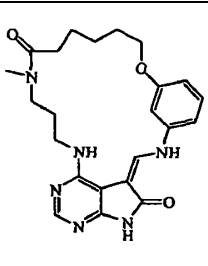
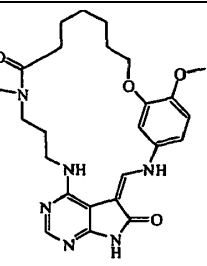
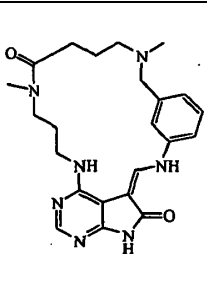
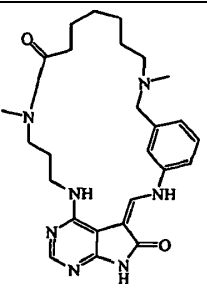
	
Comp. n.º 1; ej. n.º B1*	Comp. n.º 2; ej. n.º B2*
	
Comp. n.º 3; ej. n.º B3*	Comp. n.º 4; ej. n.º B4*
	
Comp. n.º 5; ej. n.º B5*	Comp. n.º 6; ej. n.º B6*

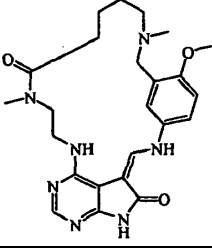
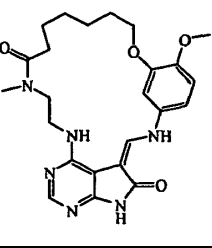
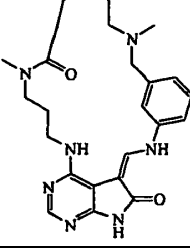
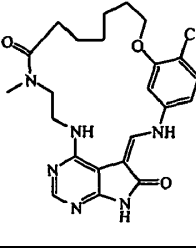
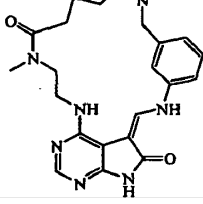
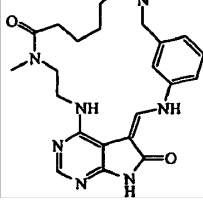
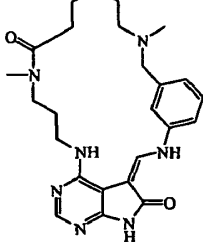
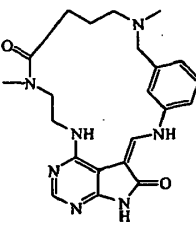
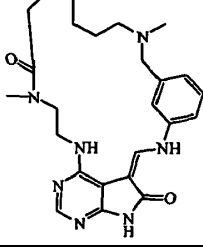
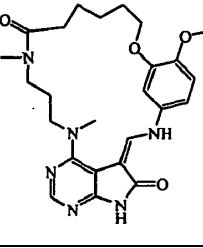
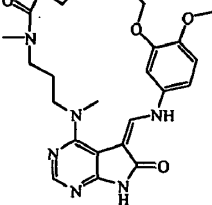
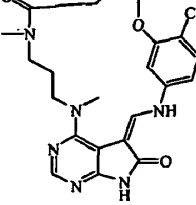
Comp. n.º 17; ej. n.º B9	Comp. n.º 18; ej. n.º B9
	
Comp. n.º 19; ej. n.º B13	Comp. n.º 20; ej. n.º B14
	
Comp. n.º 21; ej. n.º B3	Comp. n.º 22; ej. n.º B14
	
Comp. n.º 23; ej. n.º B15	Comp. n.º 24; ej. n.º B11
	
Comp. n.º 25; ej. n.º B12	Comp. n.º 26; ej. n.º B12
	
Comp. n.º 27; ej. n.º B11	Comp. n.º 28; ej. n.º B10

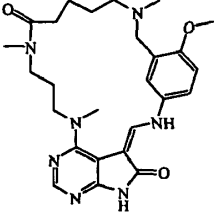
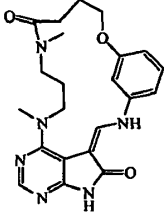
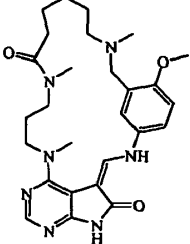
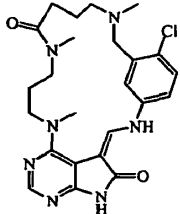
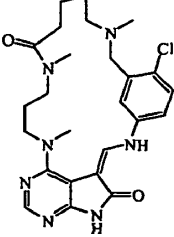
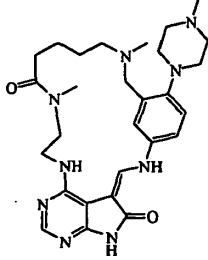
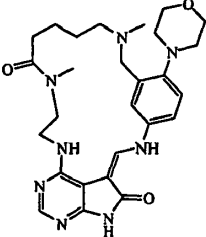
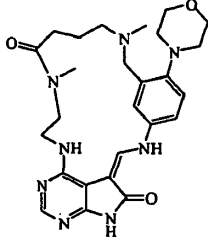
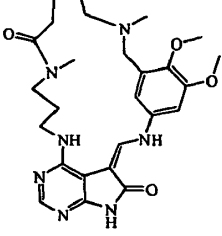
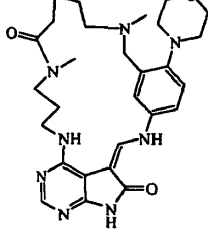
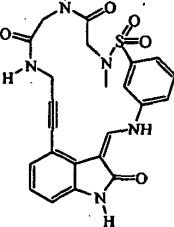
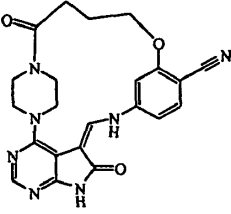
	
<p>Comp. n.º 29; Ej. n.º.</p>	<p>Comp. n.º 30; ej. n.º B10</p>
	
<p>Comp. n.º 31; ej. n.º B9</p>	<p>Comp. n.º 32; ej. n.º B9</p>
	
<p>Comp. n.º 33; ej. n.º B9</p>	<p>Comp. n.º 34; ej. n.º B9</p>
	
<p>Comp. n.º 35; ej. n.º B9</p>	<p>Comp. n.º 36; ej. n.º B9</p>
	
<p>Comp. n.º 37; ej. n.º B9</p>	<p>Comp. n.º 38; ej. n.º B9</p>

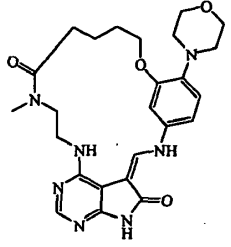
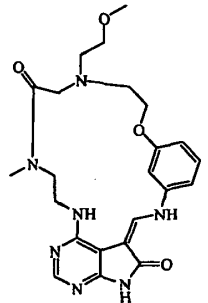
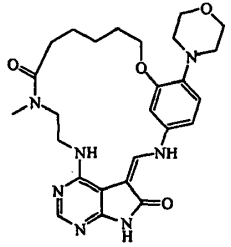
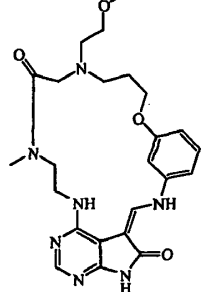
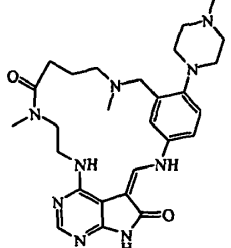
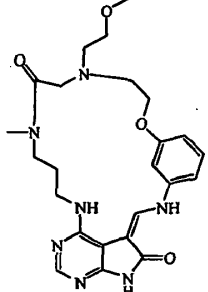
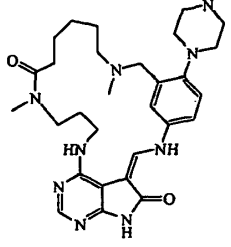
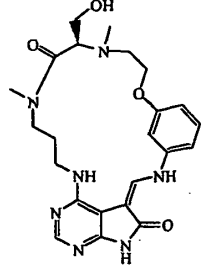
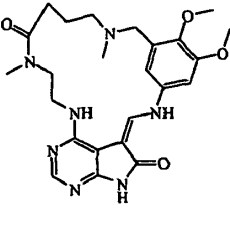
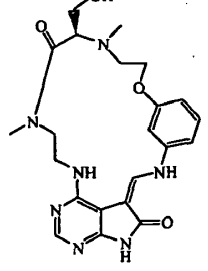
	
<p>Comp. n.º 39; ej. n.º B9</p>	<p>Comp. n.º 40; ej. n.º B9</p>
	
<p>Comp. n.º 41; ej. n.º B9</p>	<p>Comp. n.º 42; ej. n.º B9</p>
	
<p>Comp. n.º 43; ej. n.º B9</p>	<p>Comp. n.º 44; ej. n.º B9</p>
	
<p>Comp. n.º 45; ej. n.º B9</p>	<p>Comp. n.º 46; ej. n.º B9</p>
	
<p>Comp. n.º 47; ej. n.º B9</p>	<p>Comp. n.º 48; ej. n.º B6</p>
	
<p>Comp. n.º 49; ej. n.º B12</p>	<p>Comp. n.º 50; ej. n.º B6</p>

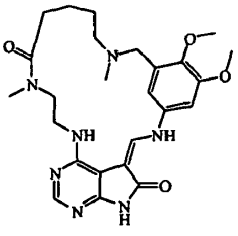
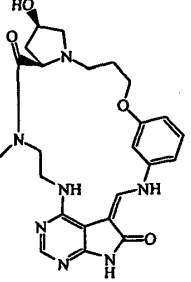
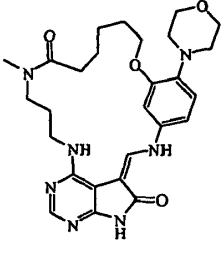
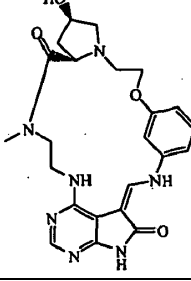
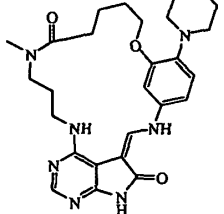
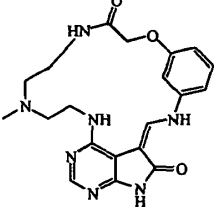
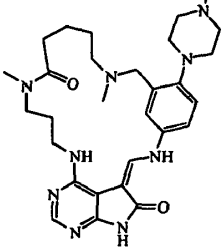
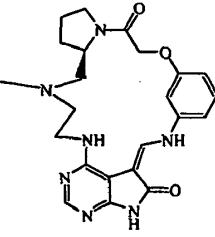
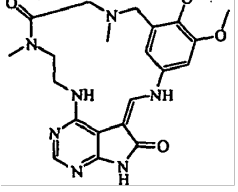
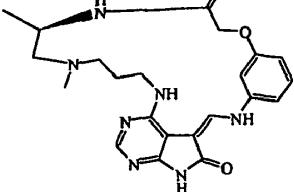
	
Comp. n.º 51; ej. n.º B6	Comp. n.º 52; ej. n.º B12
	
Comp. n.º 53; ej. n.º B9	Comp. n.º 54; ej. n.º B11
	
Comp. n.º 55; ej. n.º B12	Comp. n.º 56; ej. n.º B12
	
Comp. n.º 57; ej. n.º B12	Comp. n.º 58; ej. n.º B9
	
Comp. n.º 59; ej. n.º B9	Comp. n.º 60; ej. n.º B12
	
Comp. n.º 61; ej. n.º B12	Comp. n.º 62; ej. n.º B9

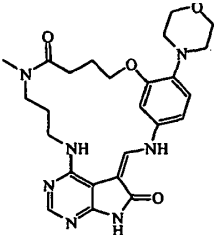
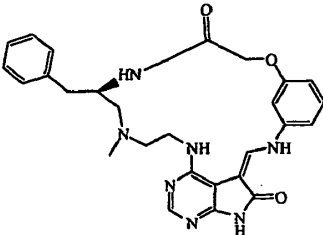
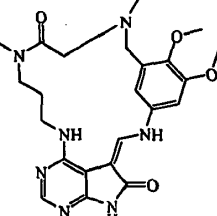
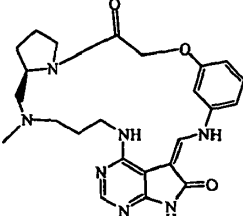
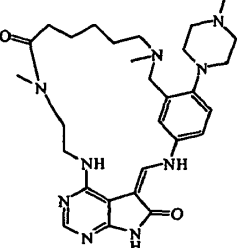
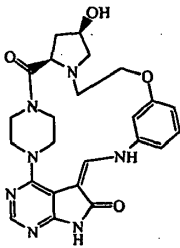
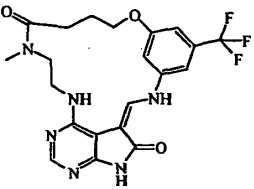
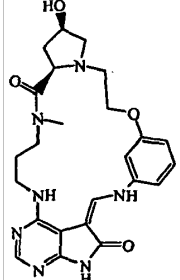
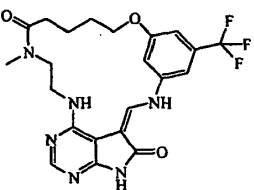
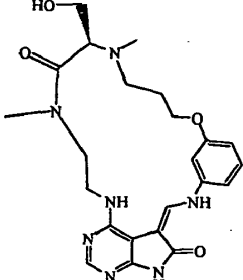
	
<p>Comp. n.º 63; ej. n.º B12</p>	<p>Comp. n.º 64; ej. n.º B12</p>
	
<p>Comp. n.º 65; ej. n.º B12</p>	<p>Comp. n.º 66; ej. n.º B9</p>
	
<p>Comp. n.º 67; ej. n.º B6</p>	<p>Comp. n.º 68; ej. n.º B6</p>
	
<p>Comp. n.º 69; ej. n.º B9</p>	<p>Comp. n.º 70; ej. n.º B9</p>
	
<p>Comp. n.º 71; ej. n.º B9</p>	<p>Comp. n.º 72; ej. n.º B9</p>
	

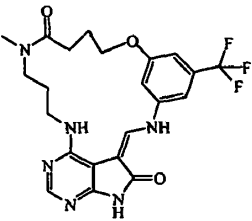
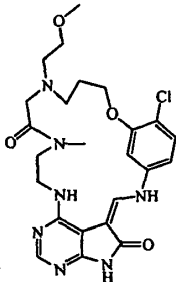
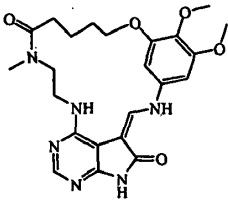
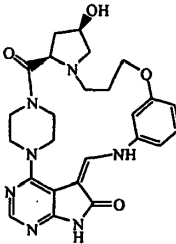
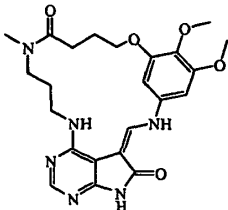
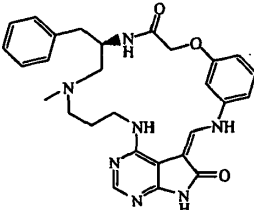
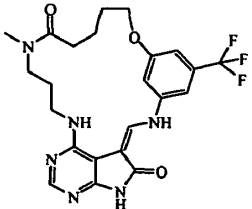
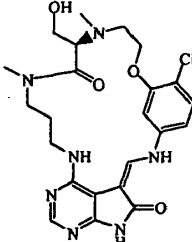
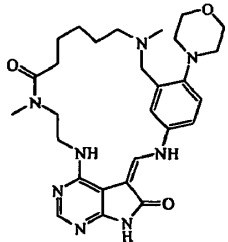
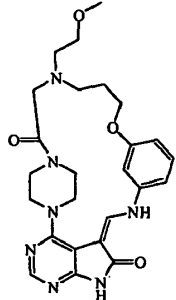
Comp. n.º 73; ej. n.º B11	Comp. n.º 74; ej. n.º B11
	
Comp. n.º 75; ej. n.º B6	Comp. n.º 76; ej. n.º B9
	
Comp. n.º 77; ej. n.º B11	Comp. n.º 78; ej. n.º B12
	
Comp. n.º 79; ej. n.º B11	Comp. n.º 80; ej. n.º B11
	
Comp. n.º 81; ej. n.º B11	Comp. n.º 82; ej. n.º B11
	
Comp. n.º 83; ej. n.º B11	Comp. n.º 84; ej. n.º B9
	

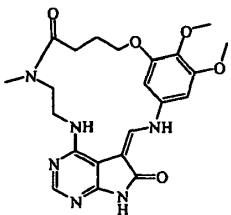
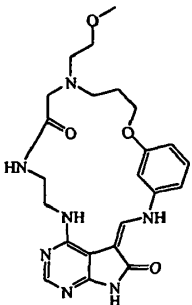
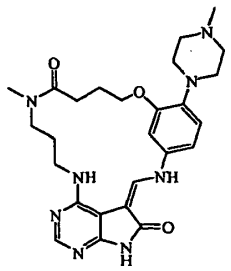
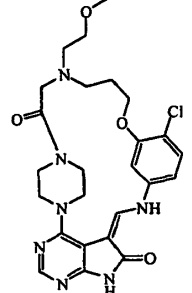
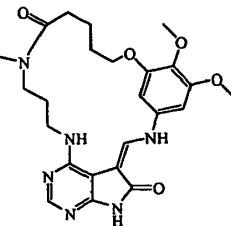
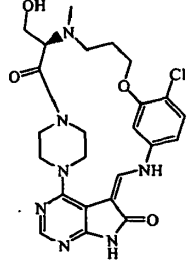
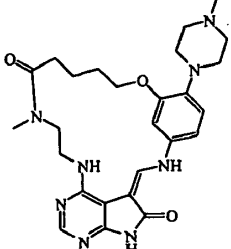
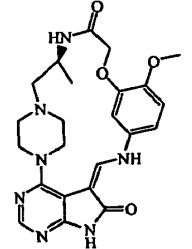
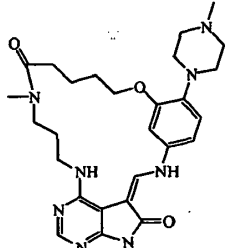
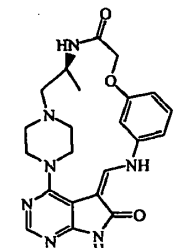
Comp. n.º 85; ej. n.º B9	Comp. n.º 86; ej. n.º B12
	
Comp. n.º 87; ej. n.º B6	Comp. n.º 88; ej. n.º B9
	
Comp. n.º 89; ej. n.º B6	Comp. n.º 90; ej. n.º B6
	
Comp. n.º 91; ej. n.º B6	Comp. n.º 92; ej. n.º B7
	
Comp. n.º 93; ej. n.º B7	Comp. n.º 94; ej. n.º B7
	
Comp. n.º 95; ej. n.º B6	Comp. n.º 96; ej. n.º B7
	

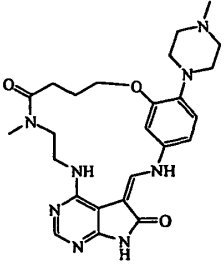
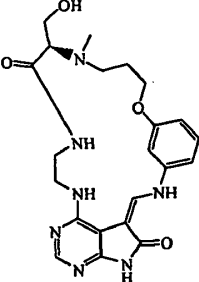
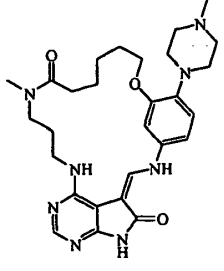
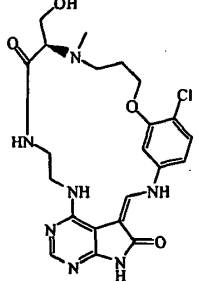
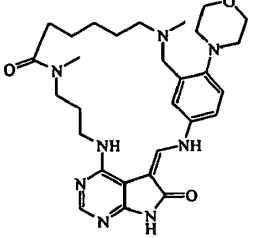
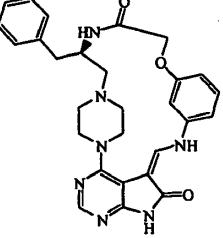
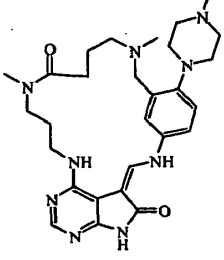
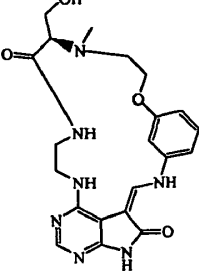
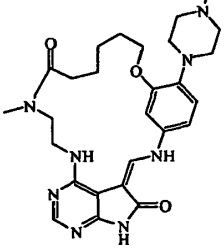
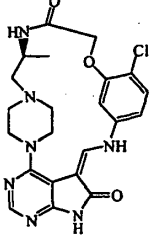
Comp. n.º 97; ej. n.º B3	Comp. n.º 98; ej. n.º B12
	
Comp. n.º 114; ej. n.º B8	Comp. n.º 161; ej. n.º B18
	
Comp. n.º 115; Ej. n.º.B8	Comp. n.º 162; ej. n.º B18
	
Comp. n.º 116; ej. n.º B7	Comp. n.º 163; ej. n.º B18
	
Comp. n.º 117; ej. n.º B7	Comp. n.º 102; ej. n.º B18a*
	

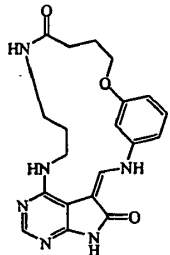
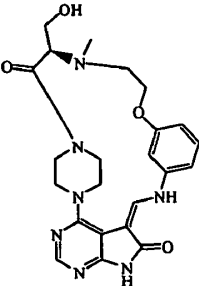
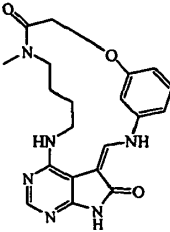
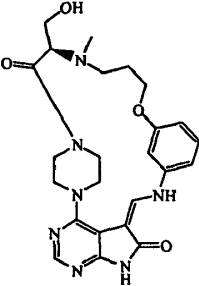
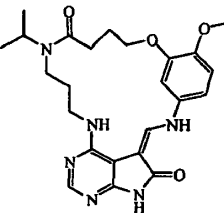
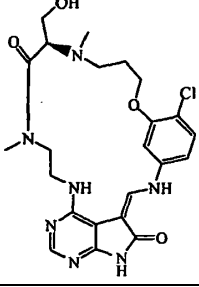
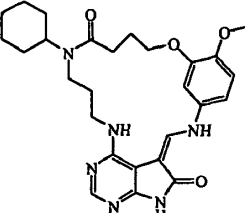
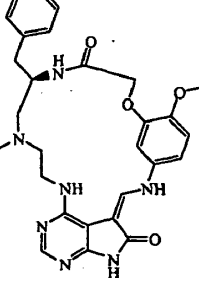
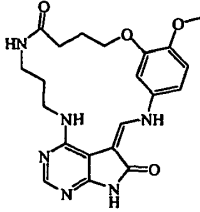
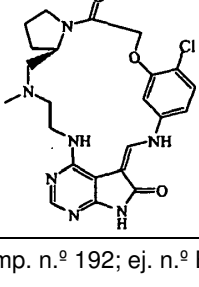
Comp. n.º 118; ej. n.º B6	Comp. n.º 164; ej. n.º B18
	
Comp. n.º 119; ej. n.º B6	Comp. n.º 165; ej. n.º B18
	
Comp. n.º 120; ej. n.º B8	Comp. n.º 166; ej. n.º B18
	
Comp. n.º 121; ej. n.º B8	Comp. n.º 167; ej. n.º B16
	
Comp. n.º 122; ej. n.º B7	Comp. n.º 168; ej. n.º B16
	
Comp. n.º 123; ej. n.º B6	Comp. n.º 99; ej. n.º B16a*

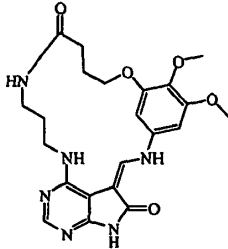
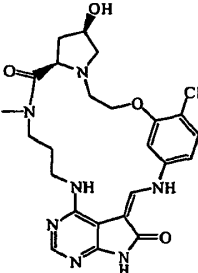
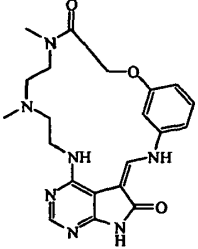
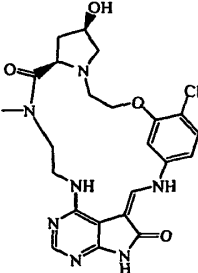
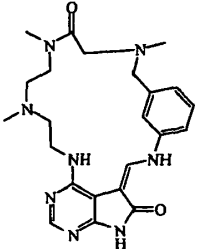
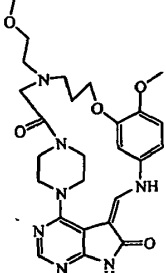
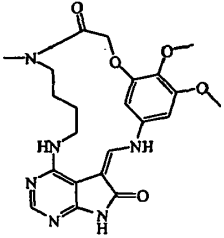
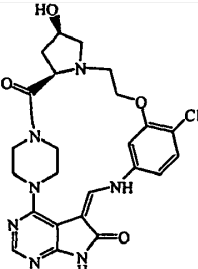
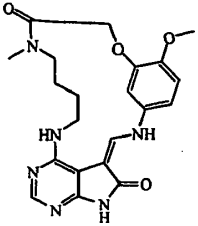
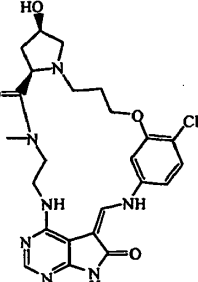
	
<p>Comp. n.º 124; ej. n.º B8</p>	<p>Comp. n.º 169; ej. n.º B16</p>
	
<p>Comp. n.º 125; ej. n.º B6</p>	<p>Comp. n.º 170; ej. n.º B16</p>
	
<p>Comp. n.º 126; ej. n.º B7</p>	<p>Comp. n.º 171; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 127; ej. n.º B28</p>	<p>Comp. n.º 172; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 128; ej. n.º B28</p>	<p>Comp. n.º 173; ej. n.º B18</p>

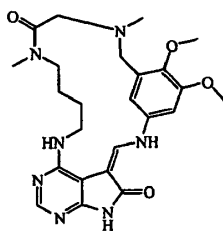
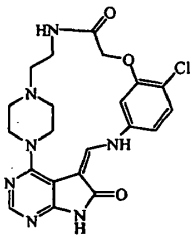
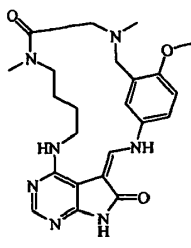
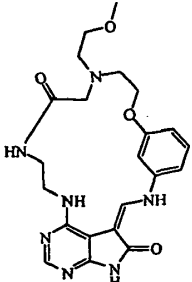
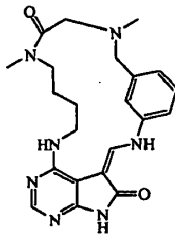
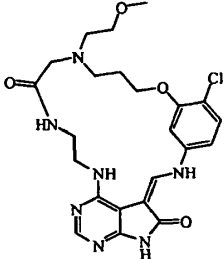
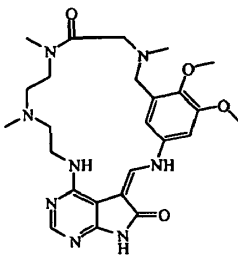
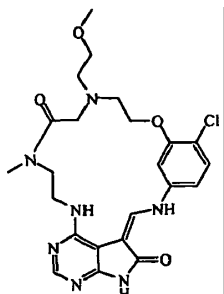
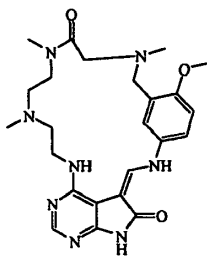
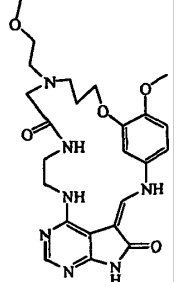
	
<p>Comp. n.º 113; ej. n.º B28*</p>	<p>Comp. n.º 174; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 129; ej. n.º B27</p>	<p>Comp. n.º 175; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 112; ej. n.º B27*</p>	<p>Comp. n.º 176; ej. n.º B16</p>
	
<p>Comp. n.º 130; ej. n.º B28</p>	<p>Comp. n.º 177; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 131; ej. n.º B7</p>	<p>Comp. n.º 178; ej. n.º B18</p>

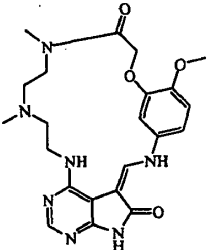
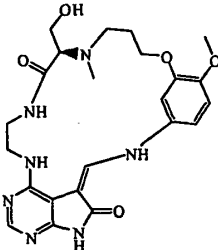
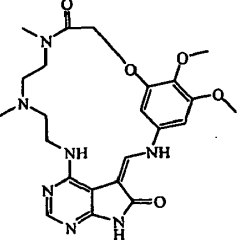
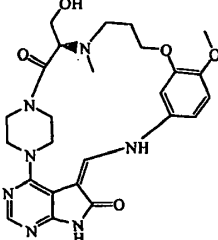
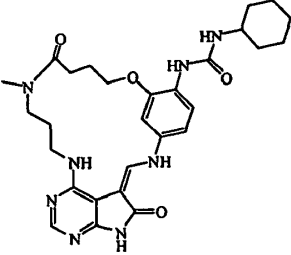
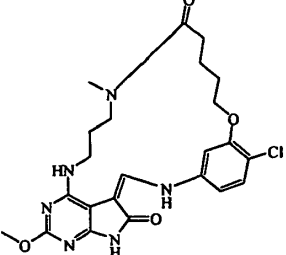
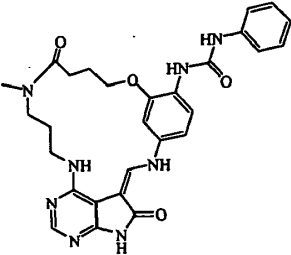
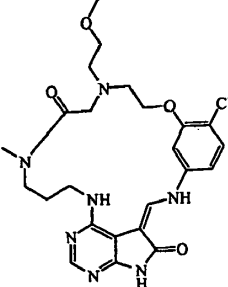
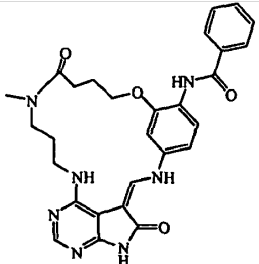
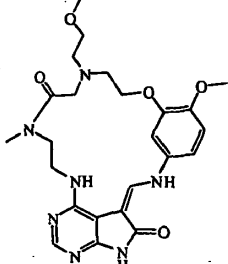
	
<p>Comp. n.º 132; ej. n.º B27</p>	<p>Comp. n.º 179; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 133; ej. n.º B8</p>	<p>Comp. n.º 180; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 134; ej. n.º B27</p>	<p>Comp. n.º 181; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 135; ej. n.º B8</p>	<p>Comp. n.º 182; ej. n.º B17</p>
	
<p>Comp. n.º 136; ej. n.º B8</p>	<p>Comp. n.º 183; ej. n.º B17</p>

	
<p>Comp. n.º 137; ej. n.º B8</p>	<p>Comp. n.º 184; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 138; ej. n.º B8</p>	<p>Comp. n.º 185; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 139; ej. n.º B7</p>	<p>Comp. n.º 101; ej. n.º B17*</p>
	
<p>Comp. n.º 140; ej. n.º B7</p>	<p>Comp. n.º 186; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 141; ej. n.º B8</p>	<p>Comp. n.º 187; ej. n.º B17</p>

	
<p>Comp. n.º 142; ej. n.º B9</p>	<p>Comp. n.º 188; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 143; ej. n.º B9</p>	<p>Comp. n.º 189; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 144; ej. n.º B9</p>	<p>Comp. n.º 190; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 145; ej. n.º B9</p>	<p>Comp. n.º 191; ej. n.º B17</p>
	
<p>Comp. n.º 146; ej. n.º B9</p>	<p>Comp. n.º 192; ej. n.º B17</p>

	
<p>Comp. n.º 147; ej. n.º B27</p>	<p>Comp. n.º 193; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 148; ej. n.º B20</p>	<p>Comp. n.º 194; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 149; ej. n.º B21</p>	<p>Comp. n.º 195; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 150; ej. n.º B27</p>	<p>Comp. n.º 196; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 151; ej. n.º B9</p>	<p>Comp. n.º 197; ej. n.º B18</p>

	
<p>Comp. n.º 152; ej. n.º B6</p>	<p>Comp. n.º 198; ej. n.º B17</p>
	
<p>Comp. n.º 153; ej. n.º B6</p>	<p>Comp. n.º 199; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 154; ej. n.º B11</p>	<p>Comp. n.º 200; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 155; ej. n.º B21</p>	<p>Comp. n.º 201; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 156; ej. n.º B21</p>	<p>Comp. n.º 202; ej. n.º B18</p>

	
<p>Comp. n.º 105; ej. n.º B20*</p>	<p>Comp. n.º 203; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 157; ej. n.º B20</p>	<p>Comp. n.º 204; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 107; ej. n.º B22*</p>	<p>Comp. n.º 111; ej. n.º B26*</p>
	
<p>Comp. n.º 158; ej. n.º B22</p>	<p>Comp. n.º 205; ej. n.º B18</p>
	
<p>Comp. n.º 108; ej. n.º B23*</p>	<p>Comp. n.º 206; ej. n.º B18</p>

<p>Chemical structure of Comp. n.º 109; ej. n.º B24*. It features a central 1,2,4-triazole ring system with a carbonyl group at position 5. A side chain containing a secondary amine and a methyl group is attached to the 4-position of the triazole. This side chain is further linked to a piperazine ring, which is connected via an oxygen atom to a benzene ring. A sulfonamide group is also attached to the benzene ring.</p>	<p>Chemical structure of Comp. n.º 104; ej. n.º B19*. It features a central 1,2,4-triazole ring system with a carbonyl group at position 5. A side chain containing a secondary amine and a methyl group is attached to the 4-position of the triazole. This side chain is further linked to a piperazine ring, which is connected via an oxygen atom to a benzene ring. A hydroxyl group and a chlorine atom are also attached to the benzene ring.</p>
<p>Comp. n.º 109; ej. n.º B24*</p>	<p>Comp. n.º 104; ej. n.º B19*</p>
<p>Chemical structure of Comp. n.º 159; ej. n.º B20. It features a central 1,2,4-triazole ring system with a carbonyl group at position 5. A side chain containing a secondary amine and a methyl group is attached to the 4-position of the triazole. This side chain is further linked to a piperazine ring, which is connected via an oxygen atom to a benzene ring.</p>	<p>Chemical structure of Comp. n.º 207; ej. n.º B17. It features a central 1,2,4-triazole ring system with a carbonyl group at position 5. A side chain containing a secondary amine and a methyl group is attached to the 4-position of the triazole. This side chain is further linked to a piperazine ring, which is connected via an oxygen atom to a benzene ring. A methoxy group is also attached to the benzene ring.</p>
<p>Comp. n.º 159; ej. n.º B20</p>	<p>Comp. n.º 207; ej. n.º B17</p>
<p>Chemical structure of Comp. n.º 160; ej. n.º B16. It features a central 1,2,4-triazole ring system with a carbonyl group at position 5. A side chain containing a secondary amine and a methyl group is attached to the 4-position of the triazole. This side chain is further linked to a piperazine ring, which is connected via an oxygen atom to a benzene ring. A phenyl group is also attached to the benzene ring.</p>	<p>Chemical structure of Comp. n.º 208; ej. n.º B18. It features a central 1,2,4-triazole ring system with a carbonyl group at position 5. A side chain containing a secondary amine and a methyl group is attached to the 4-position of the triazole. This side chain is further linked to a piperazine ring, which is connected via an oxygen atom to a benzene ring. A hydroxyl group and a chlorine atom are also attached to the benzene ring.</p>
<p>Comp. n.º 160; ej. n.º B16</p>	<p>Comp. n.º 208; ej. n.º B18</p>
<p>Chemical structure of Comp. n.º 110; ej. n.º B25*. It features a central 1,2,4-triazole ring system with a carbonyl group at position 5. A side chain containing a secondary amine and a methyl group is attached to the 4-position of the triazole. This side chain is further linked to a piperazine ring, which is connected via an oxygen atom to a benzene ring. A phenyl group is also attached to the benzene ring.</p>	<p>Chemical structure of 41349568-AACComp. n.º 100; ej. n.º B16b*. It features a central 1,2,4-triazole ring system with a carbonyl group at position 5. A side chain containing a secondary amine and a methyl group is attached to the 4-position of the triazole. This side chain is further linked to a piperazine ring, which is connected via an oxygen atom to a benzene ring. A phenyl group is also attached to the benzene ring.</p>
<p>Comp. n.º 110; ej. n.º B25*</p>	<p>41349568-AACComp. n.º 100; ej. n.º B16b*</p>
<p>Chemical structure of Comp. n.º 103; ej. n.º B18b*. It features a central 1,2,4-triazole ring system with a carbonyl group at position 5. A side chain containing a secondary amine and a methyl group is attached to the 4-position of the triazole. This side chain is further linked to a piperazine ring, which is connected via an oxygen atom to a benzene ring. A hydroxyl group is also attached to the benzene ring.</p>	
<p>Comp. n.º 103; ej. n.º B18b*</p>	

Métodos analíticos

Se registró la masa de algunos compuestos con CL-EM (cromatografía de líquidos – espectrometría de masas). A continuación se describen los métodos usados.

Procedimiento general A

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 (fijado a 40°C), un detector por red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica a continuación en los métodos respectivos. Se dividió el flujo de la columna hacia un espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los 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 gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos MassLynx-Openlynx de Waters-Micromass.

Procedimiento general B

15 Se realizó la medición de CL usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (fijado a 55°C), un detector por red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica a continuación en los métodos respectivos. Se dividió el flujo de la columna hacia un espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1000 en 0,18 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. La tensión de la aguja capilar era de 3,5 kV y se mantuvo la temperatura de la fuente a 140°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos MassLynx-Openlynx de Waters-Micromass.

Procedimiento general C

25 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 a continuación en los métodos respectivos. Se dividió el flujo de la columna hacia un espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. La tensión 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 gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Chemstation de Agilent.

Método 1:

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

Método 2:

45 Además del procedimiento general A: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Chromolith (4,6 x 25 mm) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: el 95% de acetato de amonio 25 mM + el 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde el 96% de A, el 2% de B y el 2% de C, hasta el 49% de B y el 49% de C en 0,9 minutos, hasta el 100% de B en 0,3 minutos y se mantiene durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. La tensión de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 3:

55 Además del procedimiento general A: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: el 95% de acetato de amonio 25 mM + el 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente 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 µl. La tensión de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 4:

Además del procedimiento general B: se llevó a cabo UPLC de fase inversa en una columna C18 de etilsiloxano/sílice (BEH) en puente (1,7 μm , 2,1 x 50 mm) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde el 95% de A hasta el 5% de A, el 95% de B en 1,3 minutos y se mantiene durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 μl . La tensión de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 5:

Además del procedimiento general C: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna C18 con YMC-Pack ODS-AQ (4,6 x 50 mm) con una velocidad de flujo de 2,6 ml/min. Se usó una ejecución de gradiente 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 los espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1400. El volumen de inyección era de 10 μl . La temperatura de la columna era de 35°C.

Método 6:

Además del procedimiento general C: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna C18 con YMC-Pack ODS-AQ (4,6 x 50 mm) con una velocidad de flujo de 2,6 ml/min. Se usó una ejecución de gradiente 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 los espectros de masas mediante barrido desde 110 hasta 1000. El volumen de inyección era de 10 μl . La temperatura de la columna era de 35°C.

Método 7:

Además del procedimiento general C: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna SB-C18 1pk (4,6 x 30 mm, 1,8 μm) con una velocidad de flujo de 4,0 ml/min. Se usó una ejecución de gradiente desde el 88% de agua y el 12% de acetonitrilo hasta el 88% acetonitrilo en 1,10 minutos y se mantuvo durante 0,50 minutos. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido desde 150 hasta 1000. El volumen de inyección era de 1 μl . La temperatura de la columna era de 65°C.

Método 8:

Se llevó a cabo UPLC de fase inversa (cromatografía de líquidos de rendimiento ultra alto) en una columna C18 híbrida de etilsiloxano/sílice (BEH) en puente (1,7 μm , 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (acetato de amonio 25 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 minutos y se mantiene durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 μl . La tensión de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Puntos de fusión

Para varios compuestos, se obtuvieron los puntos de fusión con placa caliente de Kofler, que consiste en una plancha caliente con gradiente de temperatura lineal, un indicador deslizante y una escala de temperatura en grados centígrados.

Cuando un compuesto es una mezcla de isómeros que proporcionan diferentes picos en el método de CL-EM, sólo se facilita el tiempo de retención del pico más grande en las tablas de CL-EM a continuación.

Para algunos compuestos se midió la razón Z/E. Tal como se mencionó al principio de la parte experimental, se observó que estas razones dependen de las condiciones de la medición. Se midieron las razones Z/E notificadas en la tabla 2a y 2b, mediante RMN en una disolución en DMSO-d₆ a temperatura ambiente tras el equilibrio. Se caracterizó un compuesto designado como "isómero Z" usando las condiciones mencionadas anteriormente. No se especificó la razón Z/E para aquellos compuestos de la presente invención, para los que no se realizó ninguna medición de la razón Z/E. En tal caso, el compuesto puede considerarse como una mezcla de Z/E.

Tabla 2a: modo de ion. positiva de CL-EM

R_i (tiempo de retención en minutos), (MH⁺) pico, método de CL-EM usado y datos fisicoquímicos (p.f.: punto de fusión)

Comp. n.º	R _t (min)	(MH ⁺)	Método CL-EM	Datos Fisicoquímicos
16	3,57	451	1	Z/E (± 79/21)
17	0,95	437	4	Z/E (± 16/1)
18	1,11	465	4	Z/E (± 47/1)
14	0,81	469	2	
20	1,17	483	4	Z/E (± 68/32)
2	4,54	454	3	
21	1,06	508	4	
22	0,98	453	4	
5	0,95	607	4	p.f.: > 240 °C isómero Z
23	0,72	498	2	Z/E (± 75/25)
24	0,82	462	2	Z/E (± 78/22)
25	1,25	469	4	Z/E (± 93/7)
98	0,93	432	4	Z/E (± 95/5)
26	0,76	446	2	
11	0,54	434	4	Z/E (± 65/35)
27	n.d.	n.d.	-	Z/E (± 92/8)
1	1,21	595	4	
10	0,98	494	2	Z/E (± 78/22)
28	0,64	508	4	Z/E (± 52/48)
29	0,70	522	4	Z/E (± 65/35)
31	1,14	453	4	isómero Z
32	5,33	467	3	Z/E (± 96/4)
9	0,91	439	2	isómero Z
34	0,76	522	4	Z/E (± 80/20)
35	2,75	409	5	
36	1,24	437	4	
37	1,21	453	4	
38	1,92	425	5	
39	1,28	423	4	

Comp. n.º	R _t (min)	(MH ⁺)	Método CL-EM	Datos Fisicoquímicos
40	2,17	395	5	
41	2,48	423	5	
42	1,21	409	4	
43	1,06	409	4	
45	1,55	439	6	
47	1,14	467	4	
48	0,96	480	6	
49	3,13	471	5	
50	0,97	494	6	
51	1,00	466	6	
52	1,24	457	4	
53	2,57	465	6	
54	1,30	464	5	
55	1,98	429	6	
56	0,90	443	7	
57	3,29	457	5	
58	1,20	395	4	
59	3,20	437	5	
60	2,38	429	6	
61	1,37	457	4	
62	2,03	453	6	
63	2,52	443	6	
64	1,41	471	4	
65	1,43	485	4	
66	2,26	467	6	
67	1,05	480	6	
68	1,09	508	6	
69	2,73	451	6	
70	1,29	423	4	
71	2,56	437	6	
72	2,16	481	6	
73	0,99	436	6	
74	0,52	478	7	
75	0,49	466	7	
76	1,25	467	4	

Comp. n.º	R _t (min)	(MH ⁺)	Método CL-EM	Datos Físicoquímicos
77	1,03	450	6	
78	1,43	471	4	
79	0,99	436	6	
80	0,71	450	4	
81	1,03	464	6	
82	0,66	422	4	
83	1,09	464	6	
84	2,10	481	6	
85	2,19	495	6	
86	1,32	457	4	
87	0,52	494	7	
88	2,28	423	6	
89	1,06	508	6	
90	1,33	484	6	
91	1,34	498	6	
92	0,76	534	6	
8	1,59	480	6	
93	1,10	521	6	
94	1,11	507	6	
6	0,78	496	4	
95	1,23	510	6	
7	1,20	521	6	
96	0,79	535	4	

Comp. n.º	R _t (min)	(MH ⁺)	Método CL-EM
114	0,79	494	8
115	0,90	508	8
116	1,18	520	5
117	1,25	562	5
118	0,58	482	8
119	0,62	496	8
120	0,95	522	8
121	0,88	508	8
122	1,31	548	5
123	0,66	454	8

Comp. n.º	Rt (min)	(MH⁺)	Método CL-EM
124	0,81	494	8
125	0,64	468	8
126	1,19	548	5
127	1,02	463	8
128	1,06	477	8
113	1,08	477	8
129	0,80	469	8
112	0,82	469	8
130	1,13	491	8
131	1,66	535	5
132	0,77	455	8
133	0,63	507	8
134	2,76	483	5
135	0,62	507	8
136	0,69	521	8
137	0,59	493	8
138	0,75	535	8
139	0,68	549	8
140	1,22	534	5
141	0,71	521	8
142	0,80	395	8
143	0,58	395	8
144	0,93	467	8
145	1,11	507	8
146	0,71	425	8
147	0,73	455	8
148	0,55	424	8
149	0,64	451	8
150	0,58	455	8
151	0,55	425	8
152	0,71	482	8
153	0,68	452	8
154	0,66	422	8
155	0,67	511	8
156	0,66	481	8
105	0,53	455	8
105	1,32	455	5
157	0,56	484	8

Comp. n.º	Rt (min)	(MH⁺)	Método CL-EM
107	0,94	549	8
158	0,89	543	8
108	0,95	528	8
109	0,87	564	8
159	0,59	438	8
160	0,81	514	8
110	1,07	514	8
161	0,85	468	8
162	0,83	482	8
163	0,88	482	8
103	1,52	468	5
102	1,50	468	5
164	0,74	454	8
165	0,64	480	8
166	0,72	466	8
167	0,52	410	8
168	0,58	450	8
99	0,57	438	8
100			
169	0,82	500	8
170	0,57	464	8
171	0,53	478	8
172	0,67	480	8
173	0,62	468	8
174	0,98	516	8
175	0,67	492	8
176	0,81	514	8
177	0,87	502	8
178	0,82	494	8
179	0,76	468	8
180	0,88	528	8
181	0,84	514	8
182	1,10	466	5
183	1,19	436	5
184	1,37	454	5
185	1,58	488	5
101	0,76	512	8
186	1,32	440	5

Comp. n.º	R _t (min)	(MH ⁺)	Método CL-EM
187	1,41	470	5
188	0,65	466	8
189	0,77	480	8
190	0,77	502	8
191	0,80	530	8
192	0,67	484	8
193	0,76	514	8
194	0,80	500	8
195	0,72	524	8
196	0,62	512	8
197	0,81	514	8
198	1,34	456	5
199	0,75	454	8
200	0,86	502	8
201	0,95	502	8
202	0,67	498	8
203	0,61	484	8
204	0,69	510	8
111	1,15	487	8
205	0,97	516	8
206	0,74	498	8
104	0,70	502	8
207	0,50	452	8
208	1,64	488	5

n.d.: no se determinó

Tabla 2b modo de ion. negativa de CL-EM

R_t (tiempo de retención en minutos), (MH⁻) pico, método de CL-EM usado y datos fisicoquímicos (p.f.: punto de fusión).

Comp. n.º	R _t (min.)	(MH ⁻)	Método de CL-EM	Datos fisicoquímicos
4	0,82	421	2	
97	0,85	492	2	p.f.: > 240°C isómero Z
13	0,89	453	2	Z/E (± 96/4)
12	0,87	453	2	Z/E (± 79/21)
46	1,05	451	4	
44	0,98	437	4	
33	1,23	493	4	Z/E (± 82/18)
3	0,88	520	2	p.f.: > 240°C isómero Z

C. Ejemplo farmacológico5 C1. Obtención de perfiles de cinasas

Se evaluó la inhibición *in vitro* de un panel de cinasas usando o bien el ensayo de proximidad de centelleo (SPA, *scintillation proximity assay*) tal como se describe por Cook, N.D. *et al.*, *Advances in Experimental Medicine and Biology* (1991), 36; págs. 525-528; o bien la tecnología de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET, *fluorescence resonance energy transfer*) tal como se describe por Rodems, S.M. *et al.*, *Assay Drug Develop. Technol.* (2002), 1; págs. 9-19.

En la tecnología SPA, se mide la actividad de la cinasa de interés usando un sustrato biotinilado apropiado que se incubaba con la proteína cinasa mencionada anteriormente en presencia de ATP radiomarcado con (³³P). Posteriormente, se mide la fosforilación mediante (³³P) del sustrato a través de la unión del sustrato fosforilado a perlas recubiertas con estreptavidina que se basan en el agente de centelleo poli(vinil-tolueno) (perlas de PVT). Se detecta la intensidad de centelleo mediante la obtención de imágenes en un aparato Leadseeker.

En la tecnología FRET, se mide la actividad de la cinasa de interés usando un sustrato apropiado que se marca con dos fluoróforos (coumarina y fluoresceína). Se determina la fosforilación usando un reactivo de desarrollo que comprende una proteasa que reconoce y escinde péptidos no fosforilados. La escisión alterará la FRET entre la fluoresceína y coumarina en el péptido. Los péptidos fosforilados, no escindidos mantienen la señal de FRET. Una lectura radiométrica de la emisión del donador con respecto a la emisión de aceptor cuantifica el procedimiento de reacción.

25 Descripción detallada

Se diluyen previamente todas las cinasas hasta una concentración de trabajo de 10x antes de la adición en el ensayo. A continuación se detalla la composición del tampón de dilución para cada cinasa.

30 C1.1 PLK-4 humana

En un volumen de reacción final de 30 µl, se incubaba PLK4 (h) (19 µg/ml) con Hepes 50 mM, pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, NaCl 50 mM, NaF 1 mM, DTT 1 mM, 10 µM de péptido biotina-RPRGQRDSSYYWE-OH, ATP 1 µM y [³³P-ATP] 2 nM (6,0 µCi/ml). Tras una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante la adición de 40 µl de disolución de detención que contiene EDTA 8,7 mM, BSA al 0,17%, Triton X-100 al 0,17%, perlas de SPA 1,7 mg/ml (GE-healthcare). Se centrifuga la placa y se lee para la obtención de imágenes de centelleo en un aparato Leadseeker.

40 C1.2 Aurora-B humana

En un volumen de reacción final de 30 µl, se incubaba AuroraB (h) (0,5 µg/ml) con Hepes 60 mM pH 7,5, MgCl₂ 3 mM, MnCl₂ 3 mM, Na₃VO₄ 3 µM, PEG 0,05 mg/ml, 2 mM DTT, biotina-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLG-OH 3 µM, ATP 0,5 µM y 2,2 nM [³³P-ATP] (6,8 µCi/ml). Tras una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante la adición de 40 µl de disolución de detención 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 un aparato Leadseeker.

50 C1.3 Gsk-3β humana

En un volumen de reacción final de 30 µl, se incubaba GSK3β (h) (1 µg/ml) con Tris 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, péptido biotina-KRREILSRRPSYR-OH 1 µM, ATP 1 µM y [³³P-ATP] 2 nM (6,0 µCi/ml). Tras una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante la adición de 40 µl de disolución de detención que contiene EDTA 8,7 mM, BSA al 0,17%, Triton X-100 al 0,17%, perlas de SPA 6,25 mg/ml (GE-healthcare). Se centrifuga la placa y se lee para la obtención de imágenes de centelleo en un aparato Leadseeker.

55 C1.4 CDK1/ciclinaB humana

En un volumen de reacción final de 10 µl, se incubaba CDK1/ciclinaB (h) (0,2 µg/ml) con Hepes 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij-35 al 0,01%, péptido 12 Z'lyte Ser/Thr 2 µM y ATP 10 µM (ensayo FRET de Invitrogen). Tras una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante la adición de 5 µl de reactivo de desarrollo que contiene mezcla de proteasas. Tras 60 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción de desarrollo añadiendo 5 µl de disolución de detención. Entonces se lee la placa en un lector de placas de fluorescencia con excitación: 390 nm y emisión doble: 460 y 538 nm. Se determina la razón de emisión con respecto a la fórmula = Intensidad de señal de emisión a 460 nm/ Intensidad de señal de emisión a 538 nm.

La siguiente tabla proporciona los valores de pCI50 de los compuestos según la invención, obtenidos usando los ensayos de cinasas mencionados anteriormente.

5

Tabla 3

Compuesto n.º	pCI50 de PLK4	pCI50 de CDK1	pCI50 de AuroraB	pCI50 de GSK3B
17	5,79		< 5	
18	5,32	< 5	< 5	6,05
4	6,99		< 5	
2	5,34	5,25	< 5	5,93
21	5,73	< 5	< 5	5,33
3	5,5	< 5	< 5	5,73
5	5,38	< 5	5,08	5,09
24	5,82		< 5	
15	5,26		< 5	
98	< 5	< 5	< 5	6,11
26	< 5	< 5	< 5	5,58
11	5,51			
1	5,16	< 5	< 5	5,74
31	6,28	5,33	5,86	6,51
32	5,98			
33	5,27	5,14	5	5,33
9	7,28	6,92	7,29	7,63
35	7,01	6,56	6,88	7,4
36	5,65	< 5	< 5	5,7
37	6,26	5,67	6,67	7,07
38	5,58	< 5	< 5	5,44
39	5,43	5,25	5,9	6,55
40	5,31	5,15	5,08	5,82
41	5,75	5,3	< 5	5,61
42	5,77	5,23	5,86	6,53
43	5,58	5,37	5	5,6
44	5,22	< 5	< 5	5,31
45	6,27	5,66	6,62	6,92
46	5,18	< 5	5,13	5,07
47	5,64	< 5	5,06	5,32
49	5,13	< 5	< 5	< 5
52	5,02	< 5	5,18	5,35
53	5,63	< 5	< 5	6,1
56	5,46	5,17	6,12	6,78
57	5,32	< 5	5,97	6,58
58	6,75	6,16	6,33	6,88
59	5,36	< 5	5,29	5,98

ES 2 435 454 T3

60	5,76	6,64	6,05	6,58
61	5,75	< 5	7,29	7,2
62	6,9	6,46	7,75	7,57
63	6,52	6,1	7,01	7,68
64	5,67	< 5	6,1	7,37
65	5,05	< 5	< 5	5,86
66	6,32	5,63	6,46	7,11
67	5,25	6,22	< 5	6,75
68	5,74	< 5	< 5	5,04
69	5,47	< 5	5,3	5,97
70	6,75	5,61	6,8	7,28
71	6,7	5,56	6,15	7,21
72	5,84	< 5	5,72	6,24
73	5,43	5,75	< 5	6,07
74	5,25	< 5	< 5	< 5
75	5,23	5,27	< 5	6,25
76	5,72	< 5	6,28	6,54
78	< 5	< 5	5,12	5,66
79	5,48	5,05	5,04	6,09
80	5,85	< 5	< 5	5,33
81	5,97	< 5	< 5	5,56
82	5,21	< 5	< 5	5,98
83	5,78	< 5	< 5	5,66
86	5,9	< 5	5,47	6,42
87	< 5	< 5	< 5	6,17
88	5,85	< 5	5,33	6,26
90	5,26	< 5	< 5	6,21
91	< 5	< 5	< 5	6,01
92	5,89	< 5	< 5	5,83
94	5,29	< 5	< 5	5,98
6	5,21	5	< 5	< 5
95	5,57	5,94	< 5	5,5
7	6,12	5,77	< 5	7,13
96	6,13	5,47	< 5	6,15
17	5,79		< 5	
18	5,32	< 5	< 5	6,05
14	< 5		< 5	
19	< 5		< 5	
20			< 5	
13	< 5		< 5	
22	< 5		< 5	
12	< 5			

ES 2 435 454 T3

24	5,82		< 5	
15			< 5	
25	< 5			
98	< 5	< 5	< 5	6,11
26	< 5	< 5	< 5	5,58
11	5,51			
28	< 5	< 5	< 5	< 5
29	< 5			
30	< 5			
31	6,28	5,33	5,8	6,505
32	5,98			
33	5,27	5,14		
9	7,26	6,88	7,3	7,68
34	< 5			
35	7,01	6,56	6,88	7,4
36	5,65	< 5	< 5	5,7
37	6,26	5,67	6,67	7,07
38	5,58	< 5	< 5	5,44
39	5,43	5,25	5,9	6,55
40	5,31	5,15	5,08	5,82
41	5,75	5,3	< 5	5,61
42	5,77	5,23	5,86	6,53
43	5,58	5,37		5,6
44	5,22	< 5	< 5	5,31
45	6,27	5,66	6,62	6,92
46	5,18	< 5	5,13	
47	5,64	< 5	5,06	5,32
48	< 5	< 5	< 5	< 5
49		< 5	< 5	< 5
50	< 5	< 5	< 5	< 5
51	< 5	< 5	< 5	< 5
52	5,02	< 5	5,18	5,35
53	5,63	< 5	< 5	6,1
54	< 5	< 5	< 5	< 5
55	< 5	< 5	< 5	< 5
56	5,46	~ 5,17	6,12	6,78
57	5,32	< 5	5,97	6,58
58	6,75	6,16	6,33	6,88
59	5,36	< 5	5,29	5,98
60	5,76	6,64	6,05	
61	5,75	< 5	7,29	7,2
62	6,9	6,46	7,75	7,57

ES 2 435 454 T3

63	6,52	6,1	7,01	7,68
64	5,67	< 5	6,1	7,37
65	5,05	< 5	< 5	5,86
66	6,32	5,63	6,46	7,11
67	5,25	6,22	< 5	6,75
68	5,74	< 5	< 5	
69		< 5	5,3	5,97
70	6,75	5,61	6,8	7,28
71	6,7	5,56	6,15	7,21
72		< 5	5,72	6,24
73	5,43	5,75	< 5	6,07
74	5,25	< 5	< 5	< 5
75	5,23	5,27	< 5	6,25
76	5,72	< 5	6,28	6,54
78	< 5	< 5	5,12	5,66
79	5,48	5,05	5,04	6,09
80	5,85	< 5	< 5	5,33
81	5,97	< 5	< 5	5,56
82	5,21	< 5	< 5	5,98
83	5,78	< 5	< 5	5,66
84	5,53		< 5	6,43
85	5,3		< 5	5,96
86	5,9	< 5	5,47	6,42
87	< 5	< 5	< 5	6,17
88	5,85	< 5	5,33	6,26
89	< 5	< 5	< 5	< 5
90	5,26	< 5	< 5	6,21
91	< 5	< 5	< 5	6,01
92	5,89	< 5	< 5	5,83
8	< 5	< 5	< 5	< 5
93	5,14	< 5	< 5	5
94	5,29	< 5	< 5	5,98
6	5,21	-5	< 5	< 5
95	5,57	5,94	< 5	5,5
7	6,12	5,77	< 5	7,13
96	6,13	5,47	< 5	6,15
114	6,585	< 5	< 5	6,275
115	6,26	5,23	5,61	6,15
116	5,23	< 5	< 5	5,51
117	6,5	< 5	< 5	5,58
118	< 5	< 5	< 5	< 5
119	5,13	5,2	< 5	< 5

ES 2 435 454 T3

120	6,67	5,86	5,58	6,73
121	7,22	6,24	6,15	7,45
122	6,07	5,33	< 5	6,24
123	< 5	< 5	< 5	< 5
124	7,34	7,53	6,13	7,33
125	< 5	< 5	< 5	5,01
126	6,17	< 5	< 5	5,41
127	< 5	< 5	< 5	< 5
128	< 5	< 5	< 5	< 5
113		< 5	5,86	< 5
129	5,71	< 5	5,26	< 5
112	6,98	7,32	6,72	6,94
130	5,31	< 5	6,51	< 5
131	6,345	< 5	< 5	5,195
132	6,38	< 5	< 5	< 5
133	7,21	6,8	5,81	6,95
134	6,6	5,68	6,59	5,35
135	6,67	< 5	< 5	6,2
136	7,19	5,88	5,55	7,23
137	7,3	5,83	~ 5	6,405
138	6,74	5,8	< 5	6,75
139	6,64	< 5	< 5	5,87
140	6,28	5,81	< 5	7,29
141	6,16	5,12	< 5	6,35
142	7,3	6,83	6,93	7,7
143	5,5	< 5	5,63	6,44
144	7,03	6,12	7,25	7,32
145	6,61	< 5	6,41	6,4
146	7,34	7,21	7,24	7,56
147	6,95	6,91	6,6	6,5
148	5,74	< 5	5,35	6
149	5,3	< 5	< 5	6,52
150	< 5	< 5	5,23	< 5
151	5,46	< 5	5,54	6,03
152	5,3	< 5	< 5	< 5
153	5,59	< 5	< 5	5,79
154	5,55	< 5	< 5	6,18
155	5,06	< 5	< 5	5,22
156	5,2	< 5	< 5	6,24
105	6,1	< 5	5,94	6,24
157	5,35	< 5	5,28	< 5
107	5,98		6,56	5,7

ES 2 435 454 T3

158	5,56		6,48	5,45
108	6,05		6,21	5,81
109	6,65		7,04	6,85
159	5,36		< 5	5,54
160	5,93		< 5	5,31
110	6,39		6,27	6,04
161	5,29		5,13	6,08
162	5,51		< 5	5,6
163	6,23		5,19	7,2
102	5,71		5,19	7,11
103	5,73		5,06	6,96
	5,38		5,11	6,1
164	5,44		5,28	6,12
165	5,14		< 5	5,21
			< 5	5,24
	5,64		< 5	6,19
166	5,66		< 5	5,99
167	5,62		5,17	6,03
	5,62		5,49	5,95
168	< 5		< 5	5,12
	5,21		< 5	5,24
99	6,38		< 5	5,69
169	5,74		5,45	5,73
	5,7		5,45	5,49
170	5,13		< 5	5,05
171	< 5		< 5	6,51
172	< 5		< 5	5,18
173	5,37		< 5	6,24
174	< 5		< 5	5,79
	< 5		< 5	5,73
175	< 5		< 5	5,8
	< 5		< 5	5,87
176	6,33		5,17	5,02
177	5,36		5,6	7,18
	5,14		5,19	7,34
178	5,24		< 5	5,63
	5,13		< 5	5,47
179	6,27		5,59	5,55
	6,12		5,37	5,73
180	< 5		< 5	5,46
	< 5		< 5	5,27
181	< 5		< 5	5,65

101	5,5		< 5	6,34
188	< 5		< 5	6,4
189	< 5		< 5	6,37
190	< 5		< 5	5,81
191	5,78		5,47	6,06
	5,68		5,45	5,99
	< 5		< 5	5,23
192	< 5		< 5	5,3
193	< 5		< 5	6,11
	5,16		< 5	6,52
194	5,29		< 5	6,34
			< 5	
196			< 5	5,82
197			< 5	5,45
199			5,25	6,08
200			4,99	5,77
201				6,02
202			5,4	5,33
203			6,03	5,76
204			< 5	5,87
111			< 5	5,51
205			< 5	7,03
206			5,61	5,91
104			5,47	5,96
207			5,73	5,39

C.2. Ensayo de la proliferación celular

- 5 Se sometieron a prueba propiedades funcionales *in vivo* de estos compuestos en ensayos de la proliferación celular en un panel de diferentes líneas celulares en presencia de suero FCS al 10% (37°C y 5% de CO₂ (v/v)). En una primera etapa, se sembraron estas células y se incubaron durante 24 horas en ausencia del 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 con Alamar blue.

Descripción detallada

- 15 Se evaluó el número de células viables mediante incubación durante o bien 4 h (HCT-116, H1299, H460) 6 h (SKOV3, HT29, U87-MG, Colo205) o bien 24 h (A2780, PC3, MDA-MB-231, A549, MCF-7) con Alamar blue (resazurina 9 µg/ml, ferrocianuro de K 90 µM, ferricianuro 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 a partir del de las células control.

- 20 Los valores de pCI50 obtenidos para los compuestos sometidos a prueba se presentan en la tabla 4.

Tabla 4

Comp. n.º	A2780	SKOV3	HT-29	HCT-116	Colo205	H1299	A549	H460	MDA/MB231	MCF-7	DU-145	A431	U87MG	PC-3	SK-N-SH
-----------	-------	-------	-------	---------	---------	-------	------	------	-----------	-------	--------	------	-------	------	---------

ES 2 435 454 T3

17	< 5	5,33	< 5	< 5	< 5		5,46	< 5	< 5	5,09	< 5	< 5	5,11	4,97	5,48
18		5,68	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	5,24	< 5	< 5		5,63	< 5
14		< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5		< 5	< 5
20		< 5	< 5	< 5	5,11	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5		< 5	5,18
13	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5		< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
22		< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5		< 5	< 5
24	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5		< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
15	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5		< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
25	< 5								< 5				< 5	< 5	
28		< 5	< 5		< 5		< 5	< 5		< 5	< 5	< 5		< 5	< 5
29	< 5			< 5					< 5				< 5	< 5	
30		< 5	< 5		< 5		< 5	< 5		< 5	< 5	< 5		< 5	< 5
31	5,54	5,87	5,55	5,80	5,71	6,19	6,27	6,00	5,72	6,24	5,91	< 5	5,79	5,78	> 6,52
32		5,48	5,60		5,69		5,67	5,63		5,80	5,40	5,88		6,00	5,79
33		< 5	< 5		< 5		< 5	< 5		4,99	< 5	< 5		< 5	5,27
9	6,55	6,47	6,28	6,34	6,451	6,39	> 6,52	6,43	5,86	> 6,52	> 6,52	5,84	5,65	6:34	> 6,52
34		< 5	~ 5,08		< 5		< 5			< 5	< 5				5,28
35	5,17			5,85		5,62			< 5				5,50	5,31	
36	< 5			< 5		< 5			< 5				< 5	< 5	
37	5,12			5,22		5,50			< 5				5,74	5,02	
38	< 5			< 5		< 5			< 5				< 5	< 5	
39	< 5			5,42		< 5			< 5				5,10	< 5	
40	< 5			< 5		< 5			< 5				< 5	< 5	
41	< 5			< 5		< 5			< 5				< 5	< 5	
42	< 5			5,66		< 5			< 5				< 5	< 5	
43	< 5			< 5		< 5			< 5				< 5	< 5	
44	< 5			< 5		< 5			< 5				< 5	< 5	
45	< 5			5,72		5,55			< 5				5,78	5,04	
46	< 5			< 5		< 5			< 5				5,04	< 5	
47	< 5			< 5		< 5			< 5				< 5	< 5	
48	< 5 .			< 5		< 5			< 5				< 5	< 5	
49	< 5			< 5		< 5			< 5				< 5	< 5	
50	< 5			< 5		< 5			< 5				< 5	< 5	
51	< 5			< 5		< 5			< 5				< 5	< 5	
52	< 5			5,71		< 5			< 5				5,14	< 5	
53	< 5			< 5		< 5			< 5				< 5	< 5	
54	< 5			< 5		< 5			< 5				< 5	< 5	
55	< 5			< 5		< 5			< 5				< 5	< 5	
58	6,2			6,17		5,89			< 5				5,13	< 5	
61	< 5			5,06		< 5			< 5					< 5	

ES 2 435 454 T3

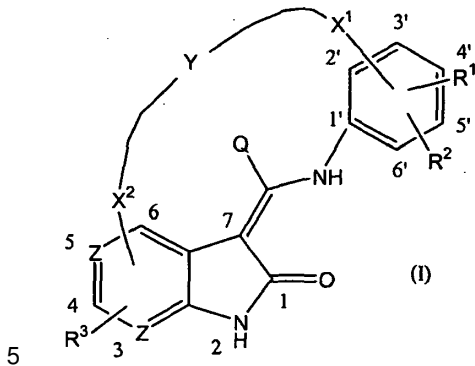
69	< 5		< 5		< 5						< 5	
114	< 5	5,18	< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
115	< 5	< 5	< 5		5,51			< 5			< 5	< 5
116	5,43	< 5	5,19		5,01			5,28			5,49	< 5
117	5,63	< 5			5,15			5,06			5,55	< 5
118	< 5	< 5	< 5		< 5			< 5			< 5	
119	5,59	< 5			< 5			< 5			< 5	< 5
120	5,95	5,02	5,38		5,68			5,03			5,99	< 5
121	6,48	5,78	5,99		6,32			5,20			6,66	5,19
122	6,54	5,08			5,92			5,71			6,15	5,10
123	< 5	< 5	< 5		< 5			< 5			< 5	
124	5,94		6,21		6,89			5,37			6,16	6,02
125	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
126	< 5		< 5		< 5			< 5			5,20	< 5
113	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
129	< 5		< 5		5,65			< 5			5,42	< 5
112	< 5		6,26		6,25			< 5			5,28	< 5
130	< 5		5,31		5,05			< 5			5,20	5,09
132	< 5		6,04		< 5			< 5			< 5	< 5
133	6,00		6,16		5,17						5,65	5,02
134	5,07		5,79		5,76			5,03			< 5	5,44
135	< 5		5,21		5,31			< 5			< 5	< 5
136	5,89		6,44		5,67			5,55			6,54	5,39
137	5,61		6,04		5,73			5,31			5,94	< 5
138	5,16		5,52		< 5			< 5			6,05	< 5
139	5,08		5,51		< 5			< 5			5,35	< 5
140	5,91				5,58						6,30	5,21
142	< 5				6,14			< 5			5,19	5,75
143	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
144	5,87		6,32		6,56			5,92			5,89	6,14
145	5,53		6,04		6,08			5,73			5,45	6,04
146	5,83		6,15		6,41						5,80	6,22
147	5,37		5,90		5,97			< 5			5,35	5,42
148	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
149	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
150	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
151	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
152	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
153	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
154	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
155	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
156	< 5		< 5		5,03			< 5			< 5	< 5

ES 2 435 454 T3

105	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
157	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
107	7,14		6,77		6,56			5,63			5,69	5,80
158	6,78		6,64		6,26			5,36			5,91	5,88
108	< 5		< 5		< 5			5,08			< 5	< 5
109	6,06		6,22		< 5			< 5			< 5	< 5
159	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
160	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
110	5,93		5,78		5,58			< 5			5,06	5,3
167	5,23		5,26		< 5			< 5			< 5	< 5
	5,13		5,06		< 5			< 5			< 5	< 5
168	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
99	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
169	5,04		< 5		5,08			< 5			5,13	< 5
	5,08		5,07		< 5			< 5			< 5	< 5
170	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
176	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5
191	5,61		5,62		< 5			5,55			5,81	5,57
	5,47		5,55		< 5			5,42			5,69	5,44
	5,61		5,77		< 5			< 5			< 5	< 5
192	5,51		5,66		5,6			< 5			< 5	< 5
111	5,49		5,44		< 5						5,57	5,19
207	< 5		< 5		< 5			< 5			< 5	< 5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



una forma de N-óxido, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

Z representa N o CH;

10

Y representa -alcanodiil C₁₋₆-O-;

-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁵-;

15

-alcanodiil C₁₋₆-NR²⁴-CO-alcanodiil C₁₋₆-;

-NR⁵-CO-alcanodiil C₁₋₆-;

-NR²⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR⁴-;

20

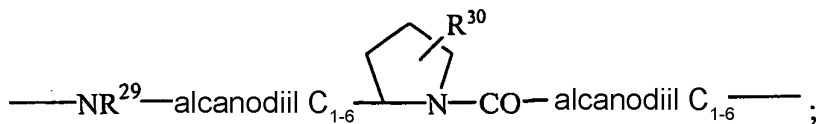
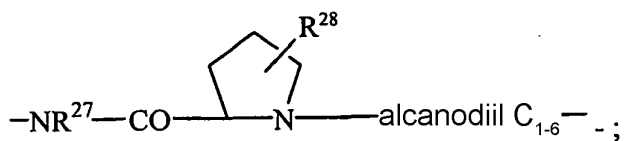
-NR⁷-alcanodiil C₁₋₆-NR⁸-CO-alcanodiil C₁₋₆;

-NR²⁵-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR²⁶-alcanodiil C₁₋₆;

25

-NR¹⁶-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁷-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR²¹-;

-NR⁹-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹¹-;



30

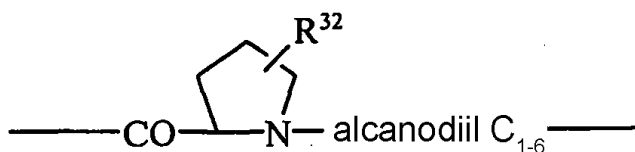
-CO-alcanodiil C₁₋₆-;

-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR⁶-;

35

-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR³¹-alcanodiil C₁₋₆-;

-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹²-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR¹³-; o



en el que cada uno de dichos alcanodiilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o Ar¹¹;

5 X¹ representa un alcanodiilo C₁₋₄, -O- o -S(O)₂-;

X² representa un alcanodiilo C₁₋₄, Het¹, alquindiilo C₂₋₄ o -alquil C₁₋₄-NR¹⁴-;

Q representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Ar;

10 R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno; halo; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, Ar³ y Het³; Ar¹-cicloalquil C₃₋₆-O-; alquil C₁₋₄-O- opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, Ar⁴ y Het⁴; Ar²-O-; -NR¹⁸R¹⁹; Het²; ciano o -NR³³-W¹-Ar¹⁰;

R³ representa hidrógeno, alquil C₁₋₄-, Ar⁵, Het⁵, -NR²³R²², alquil C₁₋₄-O-, Ar⁶-O-, alquil C₁₋₄-S-, Ar⁷-S-, alquil C₁₋₄-S(O)₁₋₂-, Ar⁸-S(O)₁₋₂-;

20 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁹ y R³¹ representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con alquiloxilo C₁₋₄, morfolinilo, piperazinilo o alquil C₁₋₄-piperazinilo en el que el alquilo C₁₋₄ sustituido en el piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, Ar⁹ y Het⁶;

25 R¹⁴ y R³³ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R²⁸, R³⁰ y R³² representan cada uno independientemente hidrógeno u OH;

30 W¹ representa -CO-NH-, -CO-, -SO₂- o -alcanodiil C₁₋₄-;

Het¹ representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidínilo;

35 Het² y Het⁵ representan cada uno independientemente morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, estando dichos Het² y Het⁵ opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

40 Het³, Het⁴ y Het⁶ representan cada uno independientemente morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, estando dichos Het³, Het⁴ y Het⁶ opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

Ar representa un anillo de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, piridazinilo, bencimidazolilo, benzotienilo y benzotiazolilo;

45 Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ y Ar⁹ representan cada uno independientemente un sistema de anillos de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, piridazinilo, bencimidazolilo, benzotienilo y benzotiazolilo;

50 Ar⁵, Ar⁶, Ar⁷ y Ar⁸ representan cada uno independientemente un sistema de anillos de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, piridazinilo, bencimidazolilo, benzotienilo y benzotiazolilo;

55 Ar¹⁰ y Ar¹¹ representan cada uno independientemente un sistema de anillos seleccionado del grupo que consiste en fenilo y cicloalquilo C₃₋₆;

o una sal de adición o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

Z representa N o CH;

5 Y representa $-NR^{20}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^4-$; $-NR^5-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-$;

$-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^6-$; $-NR^7-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^8-CO-$ alcanodiil C_{1-6} ;

$-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-$; alcanodiil $C_{1-6}-O-$;

10 $-alcanodiil C_{1-6}-NR^{15}-$; $-NR^9-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{10}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{11}-$;

$-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{12}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{13}-$;

15 $-NR^{16}-alcanodiil C_{1-6}-NR^{17}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{21}-$;

X^1 representa un alcanodiilo C_{1-4} , $-O-$ o $-S(O)_{2-}$;

X^2 representa un alcanodiilo C_{1-4} , Het^1 , alquindiilo C_{2-4} o $-alcanodiil C_{1-4}-NR^{14}-$;

20 Q representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o Ar;

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente hidrógeno; halo; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, Ar^3 y Het^3 ; Ar^1- cicloalquil $C_{3-6}-O-$; alquil $C_{1-4}-O-$ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, Ar^4 y Het^4 ; Ar^2-O- ; $-NR^{18}R^{19}$; Het^2 o ciano;

25 R^3 representa hidrógeno, alquil C_{1-4} , Ar^5 , Het^5 , $-NR^{23}R^{22}$, alquil $C_{1-4}-O-$, Ar^6-O- , alquil $C_{1-4}-S-$, Ar^7-S- , alquil $C_{1-4}-S(O)_{1-2-}$, $Ar^8-S(O)_{1-2-}$;

30 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-6} ; alquilo C_{1-4} sustituido con morfolinilo, piperazinilo o alquil C_{1-4} -piperazinilo en el que el alquilo C_{1-4} sustituido en el piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido

35 en halo, Ar^9 y Het^6 ;

R^{14} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

Het^1 representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidino;

40 Het^2 y Het^5 representan cada uno independientemente morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, estando dichos Het^2 y Het^5 opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , hidroxialquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ;

45 Het^3 , Het^4 y Het^6 representan cada uno independientemente morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, estando dichos Het^3 , Het^4 y Het^6 opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , hidroxialquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ;

50 Ar representa un anillo de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, piridazinilo, bencimidazolilo, benzotienilo y benzotiazolilo;

Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 , Ar^4 y Ar^9 representan cada uno independientemente un sistema de anillos de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, piridazinilo, bencimidazolilo, benzotienilo y benzotiazolilo;

60 Ar^5 , Ar^6 , Ar^7 y Ar^8 representan cada uno independientemente un sistema de anillos de arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolinilo, benzoxazolilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, piridazinilo, bencimidazolilo, benzotienilo y benzotiazolilo.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que Z representa N.

65 4. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que Z representa CH.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

Y representa $-NR^{20}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^4-$; $-NR^5-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-$;

5 $-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^6-$; $-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-$;

$-NR^9-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{10}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{11}-$; o

$-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{12}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{13}-$;

10 X^1 representa alcanodiilo C_{1-4} , $-O-$ or $-S(O)_2-$;

X^2 representa Het^1 , alquindiilo C_{2-4} o $-alcanodiil C_{1-4}-NR^{14}-$;

15 Q representa hidrógeno;

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquil $C_{1-4}-O-$, ciano o Het^2 ; en particular R^1 representa Het^2 , alquil $C_{1-4}-O-$, ciano o halo y R^2 representa hidrógeno, halo o alquil $C_{1-4}-O-$;

20 R^3 representa hidrógeno;

R^5 , R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con morfolinilo o piperazinilo; en particular R^5 , R^9 , R^{12} y R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con morfolinilo o piperazinilo; más en particular R^{10} representa alquilo C_{1-4} sustituido con morfolinilo;

25 R^4 , R^6 , R^{11} y R^{13} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^4 , R^6 , R^{11} y R^{13} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{14} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

30 Het^1 representa piperidinilo o piperazinilo; y

Het^2 representa morfolinilo.

35 6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

Y representa $-NR^{20}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^4-$; $-NR^5-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-$;

$-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^6-$; $-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-$; o

40 $-NR^9-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{10}-CO-$ alcanodiil $C_{1-6}-NR^{11}-$;

X^1 representa alcanodiilo C_{1-4} , $-O-$ o $-S(O)_2-$;

45 X^2 representa Het^1 , alquindiilo C_{2-4} o $-alcanodiil C_{1-4}-NR^{14}-$;

Q representa hidrógeno;

R^1 representa hidrógeno, Het^2 , alquil $C_{1-4}-O-$, ciano o halo;

50 R^2 representa hidrógeno o alquil $C_{1-4}-O-$;

R^3 representa hidrógeno;

55 R^5 , R^9 , R^{10} y R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; en particular R^5 , R^9 , R^{10} y R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo o isopropilo;

R^4 , R^6 y R^{11} representan cada uno independientemente alquilo C_{1-4} ; en particular metilo o isopropilo;

60 R^{14} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

Het^1 representa piperazinilo; y

Het^2 representa morfolinilo.

65 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

Y representa -NR²⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR⁴-; -NR⁵-CO-alcanodiil C₁₋₆-; o -CO-alcanodiil C₁₋₆-;

X¹ representa alcanodiilo C₁₋₄, -O- o -S(O)₂-;

5 X² representa Het¹, alquindiilo C₂₋₄ o -alcanodiil C₁₋₄-NR¹⁴-;

Q representa hidrógeno;

10 R¹ representa hidrógeno, Het², alquil C₁₋₄-O-, ciano o halo;

R² representa hidrógeno;

R³ representa hidrógeno;

15 R⁵, R⁹, R¹⁰ y R²⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en particular R⁵, R⁹, R¹⁰ y R²⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo o isopropilo;

20 R⁴, R⁶ y R¹¹ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₄; en particular metilo o isopropilo;

R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

Het¹ representa piperazinilo; y

25 Het² representa morfolinilo.

8. Compuesto según las reivindicaciones 1, 2, 3, 5, 6 ó 7, en el que

Y representa -NR⁵-CO-alquil C₁₋₆-, seleccionándose R⁵ de hidrógeno, metilo o isopropilo;

30 X¹ representa -O-;

X² representa -alquil C₁₋₄-NR¹⁴-, seleccionándose R¹⁴ de hidrógeno o metilo;

35 R¹ representa hidrógeno, alquil C₁₋₄-O- o halo; en particular R¹ representa hidrógeno, metoxilo, etoxilo o halo; y

R² y R³ representan hidrógeno.

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

40 Y representa -NR²⁰-CO-alcanodiil C₁₋₆-NR⁴-; -NR⁵-CO-alcanodiil C₁₋₆-; o -CO-alcanodiil C₁₋₆-; en particular Y representa -NR⁵-CO-alcanodiil C₁₋₆-;

45 X¹ representa alcanodiilo C₁₋₄, -O- o -S(O)₂-; en particular X¹ representa -O-;

X² representa Het¹, alquindiilo C₂₋₄ o -alcanodiil C₁₋₄-NR¹⁴-; en particular X² representa -alcanodiil C₁₋₄-NR¹⁴-;

Q representa hidrógeno;

50 R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquil C₁₋₄-O-, ciano o Het²; en particular R¹ representa Het², alquil C₁₋₄-O-, ciano o halo y R² representa hidrógeno; en una realización incluso adicional R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno, halo o alquil C₁₋₄-O-;

R³ representa hidrógeno;

55 R⁵ y R²⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

60 R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

Het¹ representa piperidinilo o piperazinilo; en particular Het¹ representa piperazinilo; y

Het² representa morfolinilo.

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

R¹ representa hidrógeno, morfolinilo, halo, ciano o metoxilo; en particular hidrógeno

R² representa hidrógeno, halo o metoxilo; en particular R² representa hidrógeno;

R³ representa hidrógeno;

R⁹, R¹⁰ y R²⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo o isopropilo; más en particular R⁹, R¹⁰ y R²⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

R⁴ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

R¹⁴ representa hidrógeno o metilo; y

Het¹ representa piperazinilo.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que Y representa -NR⁵-CO-alcanodiil C₁₋₆-; X¹ representa -O-; X² representa -alcanodiil C₁₋₄-NR¹⁴-; R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄, más en particular, los compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) en los que Y representa -NR⁵-CO-(CH₂)₃₋₄-; X¹ representa -O-; X² representa -(CH₂)₃-NR¹⁴-; R⁵ representa hidrógeno, metilo o isopropilo y R¹⁴ representa hidrógeno o metilo.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que X¹ está unido en la posición 2', R¹ está en la posición 3' y X² está en la posición 6.

13. Compuesto de fórmula (I), incluyendo las formas de N-óxido e isómeros estereoquímicos del mismo, seleccionado del grupo que consiste en;

6,9-etano-17,20-eteno-1H-16-oxa-2,3,5,6,9,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona, 18-cloro-2,7,8,12,13,14,15,21-octahidro-;

1H-6,9-etano-16,20-meteno-10H-15-oxa-2,3,5,6,9,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10-diona, 19-cloro-2,7,8,11,12,13,14,21-octahidro-;

1H-6,9-etano-16,20-meteno-10H-15-oxa-2,3,5,6,9,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10-diona, 17-cloro-2,7,8,11,12,13,14,21-octahidro-;

1H-6,9-etano-17,21-meteno-16-tia-2,3,5,6,9,15,22-heptaazacicloneicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona, 2,7,8,12,13,14,15,22-octahidro-, 16,16-dióxido;

1H-6,9-etano-17,21-meteno-16-oxa-2,3,5,6,9,22-hexaazacicloneicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona, 18-cloro-2,7,8,12,13,14,15,22-octahidro-;

1H-6,9-etano-15,19-meteno-14-oxa-2,3,5,6,9,20-hexaazacicloneicosa[1,2,3-cd]indeno-16-carbonitrilo, 2,7,8,10,11,12,13,20-octahidro-1,10-dioxo-;

1H-6,9-etano-16,20-meteno-10H-15-oxa-2,3,5,6,9,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-17-carbonitrilo, 2,7,8,11,12,13,14,21-octahidro-1,10-dioxo-;

1H-6,9-etano-16,20-meteno-2,3,5,6,9,14,21-heptaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona, 2,7,8,12,13,14,15,21-octahidro-14-metil-;

10H-6,9-etano-21,17-meteno-1H-2,3,5,6,9,15,22-heptaazacicloneicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10-diona, 18-fluoro-2,7,8,11,12,13,14,15,16,22-decahidro-15-(1-metiletil)-;

20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,10,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona, 6,7,8,9,10,13,14,21-octahidro-17-metoxi-6,10-dimetil-;

1H-19,15-meteno-14-oxa-2,3,5,6,9,20-hexaazacicloneicosa[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona, 2,6,7,8,9,12,13,20-octahidro-16-metoxi-6-metil-9-(1-metiletil)-;

20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,10,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona, 6,7,8,9,10,13,14,21-octahidro-17-metoxi-10-metil-;

20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,10,21-hexaazacicloeicosa[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona, 6,7,8,9,10,13,14,21-octahidro-10-metil-;

1H-21,17-meteno-16-oxa-2,3,5,6,9,22-hexaazacicloheneicoso[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona,
2,6,7,8,9,12,13,14,15,22-decahidro-18-metoxi-9-metil-;

5 20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,9,21-hexaazacicloeicoso[1,2,3-cd]indeno-1,10-diona, 2,6,7,8,9,11,12,13,14,21-
decahidro-17-metoxi-9-metil-;

1H-21,17-meteno-16-oxa-2,3,5,6,9,22-hexaazacicloheneicoso[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona, 18-cloro-
2,6,7,8,9,12,13,14,15,22-decahidro-6-metil-;

10 20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,10,21-hexaazacicloeicoso[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona, 17-cloro-
6,7,8,9,10,13,14,21-octahidro-10-metil-;

15 21,17-meteno-17H-2,3,5,6,10,15,22-heptaazacicloheneicoso[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona,
6,7,8,9,10,13,14,15,16,22-decahidro-10,15-dimetil-;

1H-19,15-meteno-14-oxa-2,3,5,6,9,20-hexaazaciclononadeca[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona, 2,6,7,8,9,12,13,20-
octahidro-9-metil-16-(4-morfolinil)-;

20 21,17-meteno-17H-2,3,5,6,10,15,22-heptaazacicloheneicoso[1,2,3-cd]indeno-1,1(2H,12H)-diona,
6,7,8,9,10,13,14,15,16,22-decahidro-18,19-dimetoxi-10,15-dimetil-;

21,17-meteno-17H-2,3,5,6,10,15,22-heptaazacicloheneicoso[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona,
6,7,8,9,10,13,14,15,16,22-decahidro-10,15-dimetil-18-(4-morfolinil)-;

25 o las sales de adición y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. Compuesto de fórmula (I), incluyendo las formas de N-óxido e isómeros estereoquímicos de los mismos,
seleccionado del grupo que consiste en;

30 1H-21,17-meteno-16-oxa-2,3,5,6,9,22-hexaazacicloheneicoso[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona, 18-cloro-
2,6,7,8,9,12,13,14,15,22-decahidro-6-metil-;

35 20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,10,21-hexaazacicloeicoso[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona,
6,7,8,9,10,13,14,21-octahidro-10-metil-;

1H-21,17-meteno-16-oxa-2,3,5,6,9,22-hexaazacicloheneicoso[1,2,3-cd]indeno-1,10(11H)-diona,
2,6,7,8,9,12,13,14,15,22-decahidro-18-metoxi-9-metil-;

40 20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,9,21-hexaazacicloeicoso[1,2,3-cd]indeno-1,10-diona, 2,6,7,8,9,11,12,13,14,21-
decahidro-17-metoxi-9-metil-;

20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,10,21-hexaazacicloeicoso[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona,
6,7,8,9,10,13,14,21-octahidro-17-metoxi-6,10-dimetil-;

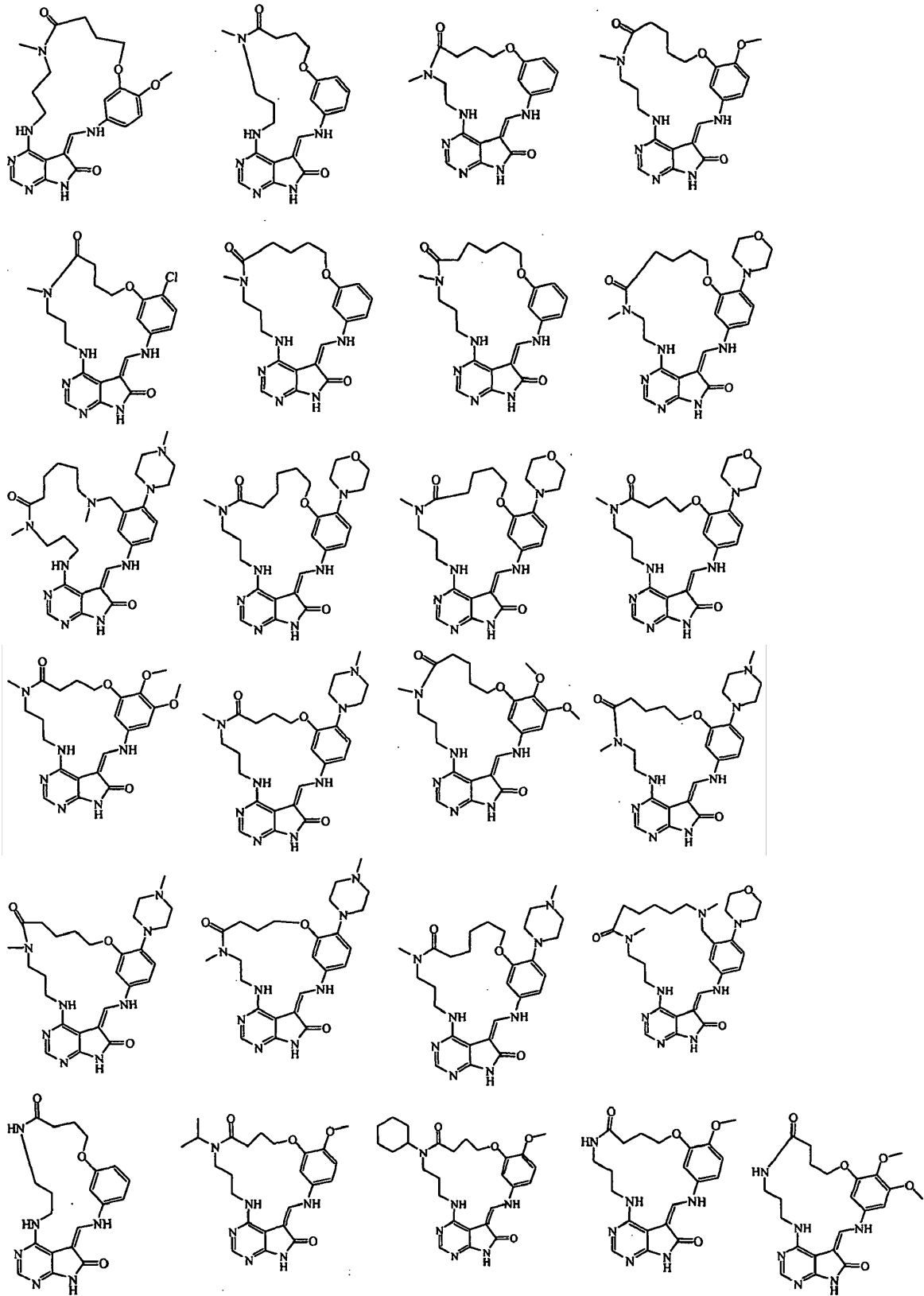
45 1H-19,15-meteno-14-oxa-2,3,5,6,9,20-hexaazaciclononadeca[1,2,3-cd]indeno-1,10(1H)-diona, 2,6,7,8,9,12,13,20-
octahidro-16-metoxi-6-metil-9-(1-metiletil)-;

50 20,16-meteno-16H-15-oxa-2,3,5,6,10,21-hexaazacicloeicoso[1,2,3-cd]indeno-1,11(2H,12H)-diona,
6,7,8,9,10,13,14,21-octahidro-17-metoxi-10-metil-;

o las sales de adición y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15. Compuesto de fórmula (I), incluyendo las formas de N-óxido e isómeros estereoquímicos del mismo,
seleccionado del grupo que consiste en;

55



5

o las sales de adición y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso como medicamento.

17. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de trastornos de la proliferación celular, incluyendo cáncer, artritis

reumatoide, reestenosis y aterosclerosis.

- 5 18. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de pulmón (especialmente, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, rectal o de estómago y carcinomas papilares (tales como cáncer de tiroides papilar) así como en cánceres de células escamosas de la cabeza y el cuello y en cánceres de esófago incluyendo cáncer de orofaringe.
- 10 19. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, como anticonceptivo masculino.
20. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.