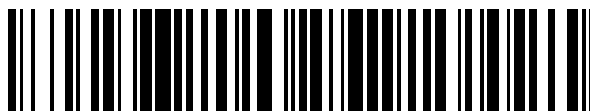


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 218**

51 Int. Cl.:

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 498/08 (2006.01)

A61K 31/529 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2008** **E 08775359 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015** **EP 2185562**

54 Título: **Pirrolopirimidinas útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas**

30 Prioridad:

27.07.2007 EP 07113297

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

03.03.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DIELS, GASTON STANISLAS MARCELLA;
TEN HOLTE, PETER;
FREYNE, EDDY JEAN EDGARD;
GRAND-PERRET, THIERRY ANDRE REGIS;
VAN EMELLEN, KRISTOF;
EMBRECHTS, WERNER CONSTANT JOHAN y
BONNET, PASCAL GHISLAIN ANDRÉ**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 562 218 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

Pirrolopirimidinas útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas

La presente invención se refiere a pirrolopirimidinas o sus sales farmacéuticamente aceptables, a procedimientos para prepararlas, a composiciones farmacéuticas que las contienen, y a su uso en terapia. La invención se refiere particularmente a compuestos que son inhibidores de cinasas de tipo polo (PLKs) útiles para el tratamiento de estados mórbidos mediados por PLK, en particular aquellos compuestos que son útiles en el tratamiento de procesos patológicos que implican una proliferación celular aberrante, tal como crecimiento tumoral, artritis reumatoide, restenosis y aterosclerosis.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La mayoría de los cánceres humanos no muestran un patrón de herencia obvio, sino que parece que se desarrollan a través de un proceso de múltiples etapas en el que los cambios genéticos alteran el control normal sobre la división celular. Una multitud de factores, incluyendo virus, exposición a radiación ultravioleta, y carcinógenos, puede contribuir a un debilitamiento de los controles del punto de control en la división celular. También, el proceso de envejecimiento implica daño oxidativo acumulativo a promotores génicos y una reducción significativa en la expresión de reguladores mitóticos y proteínas del centrosoma, incluyendo ciclinas A, B, F y PLKs. En combinación, una pérdida gradual de los controles del punto de control aumenta la probabilidad de errores mitóticos a lo largo de múltiples divisiones celulares que, en combinación con mutaciones activantes en proto-oncogenes y pérdida de supresores tumorales, conduce a la progresión de lesiones benignas en tumores malignos.

Las cinasas de tipo polo (PLKs) son enzimas claves que controlan la entrada mitótica de células proliferantes y regulan muchos aspectos de la mitosis necesarios para la citocinesis exitosa, incluyendo la duplicación y maduración del centrosoma; la activación del punto de control del daño al ADN; la formación del huso bipolar; la fragmentación y ensamblaje de Golgi; y la segregación de cromosomas (Barr, F. A. et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2004, 5, 429-441). Las PLKs se encuentran en organismos tan diversos como levadura y ser humano, y contienen dos dominios conservados, el dominio de cinasa catalítico N-terminal y una región C-terminal compuesta de las denominadas cajas polo. En levaduras, existe una única PLK, mientras que en mamíferos se han identificado hasta la fecha cuatro PLKs distintas. Mientras que PLK1, PLK2 y PLK3 se expresan en todos los tejidos y son estructuralmente homólogas por cuanto comprenden el dominio de cinasa catalítico N-terminal y dos cajas polo, PLK4 difiere no solamente en estructura, en comparación con otras PLKs tiene solamente una caja polo, sino también en la distribución del ARNm de PLK4 en adultos, que está restringida a ciertos tejidos tales como testículos y timo (Karn, T. et al., Oncol. Rep. 1997, 4, 505-510; Fode, C. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 6388-6392). Todavía se investiga si estas diferencias también dan como resultado un papel fisiológico único para PLK4.

Dado el papel probado de las PLKs como reguladores mitóticos, se han considerado como dianas de cáncer mitóticas validadas durante un gran número de años. Además, estudios recientes demuestran que los cambios de niveles intracelulares de PLKs están implicados en el control del crecimiento celular. Por ejemplo, cuando PLK1 se fusionó a un péptido de Antennapedia y se internalizó eficientemente en las células provocó una inhibición de la proliferación de células cancerosas (Yuan, J., et al., Cancer Res. 62, 2002, 4186-4190), mientras que la disminución de PLK1 mediante antisentido indujo la inhibición del crecimiento de células cancerosas (Spankuch-Schmitt, B., et al., Oncogene 21, 2002, 3162-3171). Se encontró recientemente que PLK2 es un nuevo gen diana de p53, y que el silenciamiento de PLK2 mediante ARNi conduce a catástrofe mitótica en células expuestas a taxol (Burns, TF., et al., Mol Cell Biol. 23, 2003, 5556-5571). Para PLK3, se encontró que induce la detención del ciclo celular y la apoptosis a través de la perturbación de la integridad de los microtúbulos (Wang, Q., et al., Mol Cell Biol. 22, 2002, 3450-3459), y se mostró que PLK4 es transcripcionalmente reprimida por p53 e induce apoptosis con el silenciamiento mediante ARNi (Li, J., et al., Neoplasia 7, 2005, 312-323). También se encontró que PLK4 es necesaria para la duplicación de los centriolos y el desarrollo de los flagelos. La ausencia de centriolos, y por tanto de anticuerpos basales, compromete las divisiones meióticas y la formación de axonemas del esperma (Bettencourt-Dias M., et al., Current Biology 15, 2005, 2199-2207).

Todo esto confirma que la actuación sobre PLKs con agentes de pequeñas moléculas convencionales puede ser una estrategia contra el cáncer válida y eficaz con potencial para la sinergia con quimioterapias probadas de daño al ADN y antimitóticas.

Hasta la fecha han aparecido relativamente pocos informes de inhibidores de PLK selectivos de tipo pequeñas moléculas.

Kyowa Hakko Kogyu ha descrito compuestos de diamino-pirimidinas trisustituidas como inhibidores de PLK1 (Publ. Sol. Pat. Int. PCT WO 2004043936). Los compuestos activos contienen un grupo tetrazólico o una función nitrilo en la posición C-5 de pirimidina. Se tolera una variedad de grupos (hetero)arilalquilamino en C2, mientras que el sustituyente de C-4 no parece ser crítico para la actividad inhibidora de PLK1.

Un fármaco estrechamente relacionado, 5-nitro-N2,N4-diarilpirimidin-2,4-diaminas, fue descrito por GlaxoSmithKline (Publ. Sol. Pat. Int. PCT WO 2004074244). Nuevamente, se toleró una variedad de sustituyentes arilaminicos en C-2 y C4 de la pirimidina, y el grupo nitro de C-5 fue un determinante de la actividad.

GlaxoSmithKline también dio a conocer un farmacóforo diferente, las amidas del ácido 5-bencimidazol-1-il-3-arlloxiofen-2-carboxílico (Publ. Sol. Pat. Int. PCT WO 2004014899). Se toleraron diferentes sustituyentes en el anillo bencénico del bencimidazol, y en los compuestos activos está presente un abanico de éteres arílicos.

Onconova está desarrollando 1(E)-2,6-dialcoxiestiril bencilsulfonas 4-sustituidas amino-sustituidas como agentes del ciclo celular con propiedades inhibidoras de CDK (Publ. Sol. Pat. Int. PCT WO 2003072062). Aunque dados a conocer como inhibidores de cinasas no competitivos de ATP, la diana relevante de la célula tumoral parece ser PLK1.

Ciertos compuestos macrocíclicos se han descrito por los Solicitantes como inhibidores de tirosina cinasas (Publ. Sol. Pat. Int. PCT WO2004105765, WO2005058318, WO2005058913, WO2006061415 y WO2006061417) y como inhibidores de glucógeno sintasa cinasas (Publ. Sol. Pat. Int. PCT WO 2007003525).

En consecuencia, es un objeto de la presente invención proporcionar inhibidores selectivos de PLK de tipo pequeñas moléculas útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos de las células.

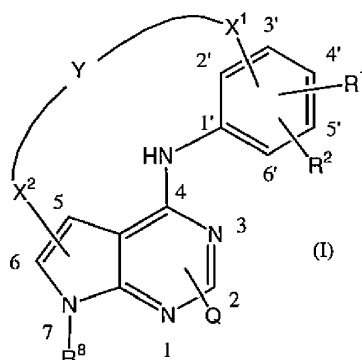
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a pirrolopirimidinas macrocíclicas que tienen actividad inhibidora de PLK, particularmente frente a PLK4. 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 las pirrolopirimidinas macrocíclicas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos proliferativos de las células, incluyendo cáncer, artritis reumatoide, restenosis y aterosclerosis. En el tratamiento de cánceres, dichos cánceres incluyen cáncer de pulmón (especialmente cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de mama, cáncer hepático, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal, tal como cáncer de colon, rectal o de estómago, y carcinomas papilares (tales como cáncer de tiroides papilar), así como en cánceres de células escamosas de la cabeza y el cuello y en cánceres esofágicos, incluyendo cáncer orofaríngeo.

Los compuestos de la presente invención son distinguibles de los anteriores citados en la técnica anterior debido a su estructura y a su actividad farmacológica como inhibidores de PLK, en particular su actividad frente a PLK4.

Además de su actividad frente a PLK4, se ha encontrado que ciertos compuestos según la invención tienen actividad frente a Aurora B cinasa. Aurora B es necesaria para el alineamiento de los cromosomas, para la biorientación de los microtúbulos de los cinetocoros, para la activación del punto de control del ensamblaje del huso y para la citocinesis. Aurora B está aumentada en diversos cánceres, tales como cáncer colorrectal y gliomas de grado elevado, y la sobreexpresión de Aurora B en células CHO da como resultado una capacidad invasiva incrementada, sugiriendo un papel para Aurora B en la tumorigénesis (Carvajal, R.D. et al., Clin. Cancer Res. (2006) 12(23), 6869-6875).

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula:



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 -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-CO-Het¹-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-Het²-CO-NR⁴-alquilo de C₁₋₆-; o -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-NR⁴-CO-alquilo de C₁₋₆-; en los que cada -alquilo de C₁₋₆- en cualquiera de -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-CO-Het¹-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-Het²-CO-NR⁴-alquilo de C₁₋₆-; o -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-NR⁴-CO-alquilo de C₁₋₆- está opcional e independientemente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, fenilo o Het³;

X¹ representa un enlace directo, -O-; -NR⁵- o -alquilo de C₁₋₄-NR⁶-, en el que el resto de -alquilo de C₁₋₄- está directamente unido al anillo de fenilo;

X² representa un enlace directo o -alquilo de C₁₋₄-NR⁷-, en el que el resto de -alquilo de C₁₋₄- está directamente unido al sistema anular de pirrolopidimidina

Q representa hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, Het⁵, -NR⁹R¹⁰, alquilo de C₁₋₄-O-, cicloalquilo de C₃₋₆-O-, Het⁶-O-, Ar¹-O-, alquilo de C₁₋₄-S(O)₁₋₂-, cicloalquilo de C₃₋₆-S(O)₁₋₂-, Het⁷-S(O)₁₋₂-, Ar²-S(O)₁₋₂-, alquilo de C₁₋₄-S- o cicloalquilo de C₃₋₆-S-;

R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno; halo; hidroxi; alquilo de C₁₋₆; cicloalquilo de C₃₋₆; alquilo de C₁₋₄-O-; cicloalquilo de C₃₋₆-O-; Het⁴; ciano; alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi o alquilo de C₁₋₄-O-; alquilo de C₁₋₄-O- sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo de C₁₋₄-O-, alquilo de C₁₋₄-O-alquilo de C₁₋₄-O-, fenilo, cicloalquilo de C₃₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆-O-, cicloalquilo de C₃₋₆-NH-CO-, Het⁸-O-, Het⁹-CO-, Ar³-O-, Ar⁶-S-, HetAr¹-S-, tiazolil-NR¹¹-, piridinil-NR¹²-, pirazinil-NH-, alquilo de C₁₋₄-O-alquilo de C₁₋₄-NR¹³-, Ar⁷-NH-, HetAr²-NH-; cicloalquilo de C₃₋₆-O- sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi o alquilo de C₁₋₄-O-; piranil-O-; tetrahidrofuran-O-; Ar⁸-NH-CO-NH-; alquilo de C₁₋₆-NH-CO-NH-; cicloalquilo de C₃₋₆-NH-CO-NH-; cicloalquilo de C₃₋₆-alquilo de C₁₋₄-NH-CO-NR¹⁴-; alquilo de C₁₋₄-O-NR¹⁵-; Ar⁵-NH-;

R³ y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ sustituido con alquilo de C₁₋₄-O-, morfonilino o piperazinilo; o cicloalquilo de C₃₋₆;

R⁵, R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con alquilo de C₁₋₄-O-, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo o piridilo;

R⁸ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ o cicloalquilo de C₃₋₆;

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆;

R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆ o bencilo;

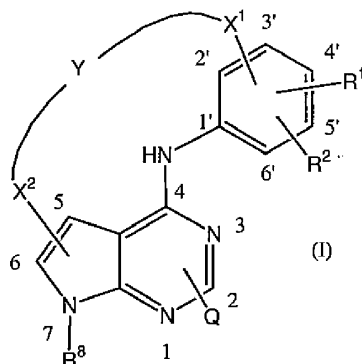
Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁵, Ar⁶, Ar⁷ y Ar⁸ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, amino, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-O-, halo-alquilo de C₁₋₄, polihalo-alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo de C₁₋₄;

Het¹ y Het² representan cada uno independientemente piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidínilo;

Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸ y Het⁹ representan cada uno independientemente morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, en el que dichos Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸ y Het⁹ están independiente y opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, amino, alquilo de C₁₋₄, halo-alquilo de C₁₋₄, polihalo-alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, hidroxi-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo de C₁₋₄;

HetAr¹ y HetAr² representan cada uno independientemente un sistema anular arílico o heteroarílico 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 una realización alternativa, la invención se refiere a compuestos de fórmula:



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 -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-CO-Het¹-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-Het²-CO-NR⁴-alquilo de C₁₋₆-; o -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-NR⁴-CO-alquilo de C₁₋₆-; en los que cada -alquilo de C₁₋₆- en cualquiera de -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-CO-Het¹-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-Het²-CO-NR⁴-alquilo de C₁₋₆-; o -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-NR⁴-CO-alquilo de C₁₋₆- está opcional e independientemente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, fenilo o Het³;
- 5 X¹ representa un enlace directo, -O-; -NR⁵- o -alquilo de C₁₋₄-NR⁶-, en el que el resto de -alquilo de C₁₋₄- está directamente unido al anillo de fenilo;
- X² representa un enlace directo o -alquilo de C₁₋₄-NR⁷-, en el que el resto de -alquilo de C₁₋₄- está directamente unido al sistema anular de pirrolopidimidina;
- 10 Q representa hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, Het⁵, -NR⁹R¹⁰, alquilo de C₁₋₄-O-, cicloalquilo de C₃₋₆-O-, Het⁶-O-, Ar¹-O-, alquilo de C₁₋₄-S(O)₁₋₂-, cicloalquilo de C₃₋₆-S(O)₁₋₂-, Het⁷-S(O)₁₋₂-, Ar²-S(O)₁₋₂-, alquilo de C₁₋₄-S- o cicloalquilo de C₃₋₆-S-;
- 15 R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno; halo; alquilo de C₁₋₆; cicloalquilo de C₃₋₆; alquilo de C₁₋₄-O-; cicloalquilo de C₃₋₆-O-; Het⁴; ciano; alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo o alquilo de C₁₋₄-O-; alquilo de C₁₋₄-O- sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄-O-, fenilo o cicloalquilo de C₃₋₆; cicloalquilo de C₃₋₆-O- sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo o alquilo de C₁₋₄-O-; -NH-CO-NH-Ar¹; -NH-CO-NH-alquilo de C₁₋₆; o -NH-CO-NH-cicloalquilo de C₃₋₆;
- 20 R³ y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ sustituido con alquilo de C₁₋₄-O-, morfolilino o piperazinilo; o cicloalquilo de C₃₋₆;
- R⁵, R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con alquilo de C₁₋₄-O-, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo o piridilo;
- R⁸ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ o cicloalquilo de C₃₋₆;
- 25 R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ o cicloalquilo de C₃₋₆;
- Ar¹ y Ar² representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, amino, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-O-, halo-alquilo de C₁₋₄, polihalo-alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo de C₁₋₄;
- 30 Het¹ y Het² representan cada uno independientemente piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidilino;
- Het³ representa morfolilino, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, en el que dicho Het³ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, amino, alquilo de C₁₋₄, halo-alquilo de C₁₋₄, polihalo-alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo de C₁₋₄;
- 35 Het⁴ representa morfolilino, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, en el que dicho Het⁴ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, amino, alquilo de C₁₋₄, halo-alquilo de C₁₋₄, polihalo-alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo de C₁₋₄;
- 40 Het⁵, Het⁶ y Het⁷ representan cada uno independientemente morfolilino, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, en el que cada uno de dichos Het⁵, Het⁶ y Het⁷ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, amino, alquilo de C₁₋₄, halo-alquilo de C₁₋₄, polihalo-alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo de C₁₋₄.
- 45 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y las formas de N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en los que se aplica una o más de las siguientes restricciones:
- 50 Y representa -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-CO-Het¹-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-Het²-CO-NR⁴-alquilo de C₁₋₆-; o -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-NR⁴-CO-alquilo de C₁₋₆-; en los que cada -alquilo de C₁₋₆- en cualquiera de -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-CO-Het¹-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-Het²-CO-NR⁴-alquilo de C₁₋₆-; o -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-NR⁴-CO-alquilo de C₁₋₆- está opcional e independientemente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo o fenilo;
- X¹ representa un enlace directo, -O-; o -alquilo de C₁₋₄-NR⁶-, en el que el resto de -alquilo de C₁₋₄- está directamente unido al anillo de fenilo;

X² representa un enlace directo o -alquilo de C₁₋₄-NR⁷-, en el que el resto de -alquilo de C₁₋₄- está directamente unido al sistema anular de pirrolopidimidina;

Q representa hidrógeno;

5 R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno; halo; alquilo de C₁₋₄-O-; Het⁴; alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres halo; alquilo de C₁₋₄-O- sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de fenilo o cicloalquilo de C₃₋₆; -NH-CO-NH-Ar¹; o -NH-CO-NH-cicloalquilo de C₃₋₆;

R³ y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄; o cicloalquilo de C₃₋₆;

10 R⁵, R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con alquilo de C₁₋₄-O-, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo o piridilo;

R⁸ representa hidrógeno;

Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de halo o alquilo de C₁₋₄-O-;

Het¹ y Het² representan cada uno independientemente piperidinilo o pirrolidinilo;

15 Het⁴ representa morfolinilo, en el que dicho Het⁴ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, amino, alquilo de C₁₋₄, halo-alquilo de C₁₋₄, polihalo-alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄ o polihidroxialquilo de C₁₋₄.

20 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y las formas de N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

Y representa -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆; en el que cada -alquilo de C₁₋₆- en -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆- está opcional e independientemente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo o fenilo;

X¹ representa -O-;

25 X² representa -alquilo de C₁₋₄-NR⁷-, en el que el resto de -alquilo de C₁₋₄- está directamente unido al sistema anular de pirrolopidimidina;

Q representa hidrógeno;

30 R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno; halo; alquilo de C₁₋₄-O-; alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o tres halo; alquilo de C₁₋₄-O- sustituido con fenilo; -NH-CO-NH-Ar¹; o -NH-CO-NH-cicloalquilo de C₃₋₆;

R³ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄; o cicloalquilo de C₃₋₆;

R⁷ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo de C₃₋₆ o fenilo;

R⁸ representa hidrógeno;

Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de C₁₋₄-O-.

35 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y las formas de N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

40 Y representa -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆; en el que cada -alquilo de C₁₋₆- en -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆- está opcional e independientemente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo o fenilo;

X¹ representa -O-;

X² representa -alquilo de C₁₋₄-NR⁷-, en el que el resto de -alquilo de C₁₋₄- está directamente unido al sistema anular de pirrolopidimidina;

Q representa hidrógeno;

45 R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno; halo; o alquilo de C₁₋₄-O-;

R³ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄; o cicloalquilo de C₃₋₆;

R⁷ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo de C₃₋₆ o fenilo;

R⁸ representa hidrógeno.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y las formas de *N*-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

Y representa -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-; en el que cada -alquilo de C₁₋₆- en -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆- está no sustituido;

X¹ representa -O-;

10 X² representa -alquilo de C₁₋₄-NR⁷-;

Q representa hidrógeno;

R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno; halo; o alquilo de C₁₋₄-O-;

R³ representa alquilo de C₁₋₄;

R⁷ representa alquilo de C₁₋₄;

15 R⁸ representa hidrógeno.

En los compuestos de fórmula (I), el enlazamiento -X²-Y-X¹- está unido ventajosamente a la posición 5 del sistema anular de pirrolopirimidina y a la posición 3' del anillo fenílico.

Compuestos específicos según la invención incluyen:

20 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

2,15,16,17,18,19-hexahidro-15,18-dimetil-3H-11,7-meteno-12-oxa-2,3,5,6,15,18-hexaazacicloheptadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-15-metil-19-(fenilmetil)-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

25 N-(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-N'-(4-metoxifenil)-urea,

10-etoxi-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

30 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-10-(fenilmetoxi)-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-19-metil-15-(1-metiletil)-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-15-metil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

35 N-ciclopentil-N'-(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-urea,

N-(3-clorofenil)-N'-(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-urea,

40 10-cloro-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

N-ciclohexil-N'-(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-urea,

10-(ciclopropilmetoxi)-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

- 10-(ciclopentiloxi)-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- N-ciclopentil-2-[(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)oxi]-acetamida,
- 5 10-[2-(ciclopentiloxi)etoxi]-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 10-(2-etoxietoxi)-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 10 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-10-(1-metiletoxi)-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-10-propoxi-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- N-(4-clorofenil)-N'-(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-urea,
- 15 4-[(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)oxi]acetil]-morfolina,
- N-ciclohexil-2-[(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)oxi]-acetamida,
- 20 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-(2-metoxietoxi)-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- N-ciclopropil-2-[(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)oxi]-acetamida,
- 25 N-(ciclopropilmetil)-N'-(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-urea,
- 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 30 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-(2-metoxietoxi)-15-metil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2-[(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)oxi]-N-(4-metoxifenil)-acetamida,
- 10-(3-etoxipropoxi)-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 35 2-[(2,5,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)oxi]-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-acetamida,
- 10-(difluorometoxi)-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 40 10-bromo-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-10-[2-(1-metiletoxi)etoxi]-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-(3-metoxipropoxi)-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 45 10-[2-[etil(2-metoxietil)amino]etoxi]-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

- 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-[3-(4-metoxifenoxi)propoxi]-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 10-[2-[(4-clorofenil)amino]etoxi]-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 5 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-[2-[(2-metoxietil)(fenilmetil)amino]etoxi]-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-(2-hidroxietoxi)-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 10 N-(4-clorofenil)-2-[(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)oxi]-acetamida,
- 10-[2-(4-clorofenoxi)etoxi]-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 10-(2-etoxietoxi)-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15-metil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 15 10-[3-[(4-clorofenil)amino]propoxi]-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-10-(1-pirrolidinil)-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 20 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-10-[2-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]etoxi]-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 10-(2-etoxietoxi)-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-2,15,19-trimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- y las formas de *N*-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas de tales compuestos.
- 25 Otros compuestos específicos según la invención incluyen:
- 2,6,13,14,15,16,18,19,20,21,22,23-dodecahidro-10-metoxi-18,22-dimetil-17H-7,11-meteno-12-oxa-2,3,5,6,18,22-hexaazacicloheneicos[1,2,3-cd]inden-17-ona,
- 2,6,14,15,17,18,19,20,21,22-decahidro-10-metoxi-17,21-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,17,21-hexaazacicloeicos[1,2,3-cd]inden-16(13H)-ona,
- 30 10-cloro-2,6,14,15,16,17,19,20,21,22,23,24-dodecahidro-19,23-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,19,23-hexaazaciclodocos[1,2,3-cd]inden-18(13H)-ona,
- 2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 35 2,14,15,17,18,19,20,21-octahidro-10-metoxi-17,20-dimetil-6H-11,7-meteno-12-oxa-2,3,5,6,17,20-hexaazaciclononadec[1,2,3-cd]inden-16(13H)-ona,
- 19-etil-2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-15-metil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-9-(trifluorometil)-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 40 2,15,16,17,18,19-hexahidro-15,18-dimetil-6H-11,7-meteno-12-oxa-2,3,5,6,15,18-hexaazacicloheptadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,15,16,17,18,19-hexahidro-10-metoxi-15,18-dimetil-6H-7,11-meteno-12-oxa-2,3,5,6,15,18-hexaazacicloheptadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 45 10-cloro-2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 10-etoxi-2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

- 2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-10-(fenilmetoxi)-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-15-metil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 5 2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-15-metil-19-(fenilmetil)-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 19-(ciclopropilmetil)-2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-15-metil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 10 N-(2,6,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-N'-(4-metoxifenil)-urea,
- 2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-19-metil-15-(1-metiletil)-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 15 15-ciclohexil-2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-19-metil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- N-ciclohexil-N'-(2,6,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-urea,
- N-(3-clorofenil)-N'-(2,6,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-urea,
- 20 N-ciclopentil-N'-(2,6,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-urea y
- 10-(ciclopropilmetoxi)-2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- y las formas de *N*-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas de tales compuestos.
- 25 Un grupo de compuestos más específico según la invención incluye:
- 2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,15,16,17,18,19-hexahidro-15,18-dimetil-6H-11,7-meteno-12-oxa-2,3,5,6,15,18-hexaazacicloheptadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 30 10-cloro-2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 10-etoxi-2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 35 2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-10-(fenilmetoxi)-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-15-metil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-15-metil-19-(fenilmetil)-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 40 N-(2,6,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-N'-(4-metoxifenil)-urea,
- 2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-19-metil-15-(1-metiletil)-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 45 N-ciclohexil-N'-(2,6,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-urea,
- N-(3-clorofenil)-N'-(2,6,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-urea,

N-ciclopentil-N'-(2,6,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-urea, y

10-(ciclopropilmetoxi)-2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona, y

- 5 y las formas de *N*-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas de tales compuestos.

Dos compuestos particulares según la invención comprenden:

10-etoxi-2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona, y

- 10 N-(2,6,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-N'-(4-metoxifenil)-urea, y

y las formas de *N*-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas de tales compuestos.

Como se usa aquí

- 15 - alquilo de C₁₋₄, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo;
- alquilo de C₁₋₆, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos definidos para alquilo de C₁₋₄ y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo, y similares;
- 20 - cicloalquilo de C₃₋₆, como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados cíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
- halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo;
- CO representa un resto carbonilo;
- 25 - S(O)₁₋₂ representa un resto sulfóxido cuando solamente un átomo de oxígeno está unido a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos átomos de oxígeno están unidos a un átomo de azufre.

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

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

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

- 35 La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas", como se usa aquí anteriormente o en lo sucesivo, define todas las formas estereoisoméricas posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (I) sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias o derivados fisiológicamente funcionales. A menos que se mencione o indique de otro modo, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como cada una de la formas isoméricas individuales de fórmula (I) y sus *N*-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias sustancialmente libres, es decir, asociadas con menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, en particular menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% de los otros isómeros.
- 40 Obviamente, se pretende que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) queden abarcadas dentro del alcance de esta invención.

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

- 50 Se pretende que las sales de adición de ácido y de base farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan aquí anteriormente o en lo sucesivo comprendan las formas de sal de adición de ácido y de base no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con tal ácido

apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiaético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares. A la inversa, dichas formas de sal pueden convertirse mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también pueden convertirse en sus formas de sal de adición de metal o de amina no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas aromáticas y alifáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, trometamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. A la inversa, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

La expresión sal de adición, como se usa aquí anteriormente, también comprende los solvatos que pueden formar los compuestos de fórmula (I), así como las sales de los mismos. Tales solvatos son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

La expresión "amina cuaternaria", como se usa aquí anteriormente, define las sales de amonio cuaternario que pueden formar los compuestos de fórmula (I) mediante reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituidos, por ejemplo yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También pueden usarse otros agentes reaccionantes 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.

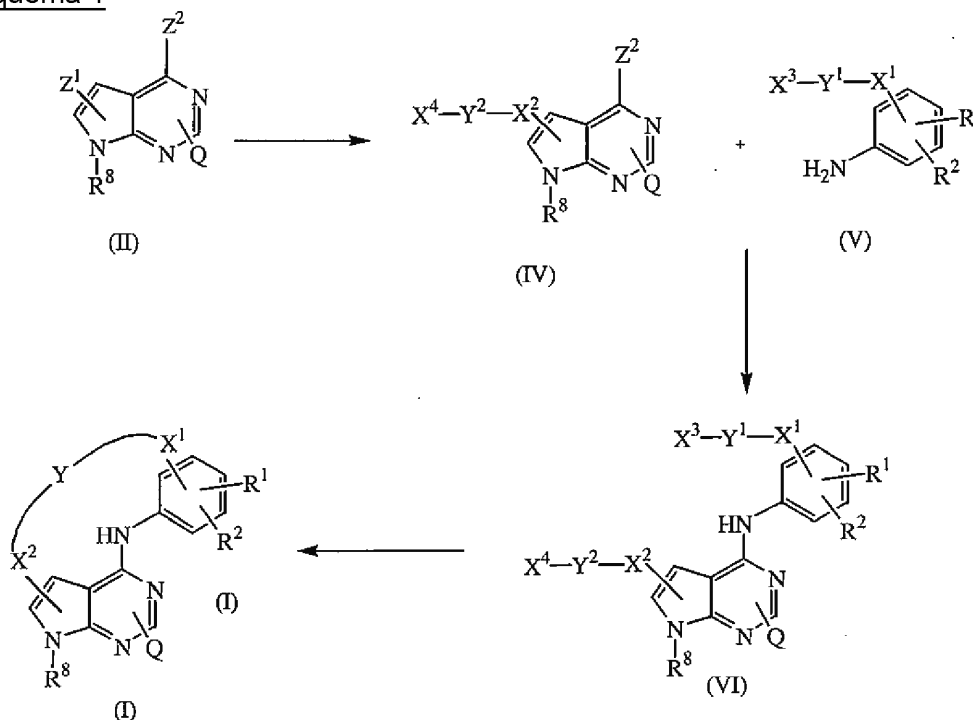
Se pretende que las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos comprendan los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno terciario se oxidan para dar el denominado *N*-óxido.

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

Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante cualquiera de varios procedimientos sintéticos convencionales comúnmente usados por los expertos en la técnica de química orgánica y descritos por ejemplo en las siguientes referencias; "Heterocyclic Compounds" - vol. 24 (parte 4) p. 261-304 Fused Pyrimidines, Wiley-Interscience; Chem. Pharm. Bull., vol. 41(2) 362-368 (1993); y J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 130-137. Los compuestos generalmente se preparan a partir de materiales de partida que están disponibles comercialmente o se preparan mediante medios convencionales evidentes para los expertos en la técnica.

En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1 a continuación, en el que una pirrolopirimidina de fórmula (II) se convierte, directamente (por ejemplo mediante reacción con un compuesto de fórmula $X^4-Y^2-X^2-H$ (III)) o indirectamente, en un compuesto de fórmula (IV), que entonces se hace reaccionar con una anilina de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (VI). El compuesto de fórmula (VI) se puede desproteger entonces opcionalmente si se desea antes de la ciclación para formar un compuesto de fórmula (I).

Esquema 1



En el esquema anterior:

Z^1 y Z^2 representan cada uno independientemente grupos salientes o funcionales adecuados;

Y^1 y Y^2 representan cada uno independientemente grupos que forman juntos el grupo Y en la fórmula (I) con la ciclación, por ejemplo -alquilo de C_{1-6} -NR³-, -alquilo de C_{1-6} -CO-, -NR⁴-alquilo de C_{1-6} -CO-, -alquilo de C_{1-6} -NR³-CO-alquilo de C_{1-6} -NR⁴-, -Het¹-alquilo de C_{1-6} -, -Het²-CO- o -NR⁴-alquilo de C_{1-6} -; y

X^3 y X^4 , junto con el resto funcional al que están unidos, representan un grupo funcional protegido, tal como por ejemplo un grupo carboxi protegido, por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc), o una amina primaria o secundaria protegida, que con la reacción (tras la desprotección) producen, junto con el sustituyente Y^1 , respectivamente Y^2 , a los que están unidos, el radical bivalente Y como se define en la fórmula general I.

En la reacción anterior del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III), el grupo saliente Z^2 es ventajosamente un grupo halo, tal como un grupo cloro, y el grupo Z^1 es ventajosamente un grupo aldehído (-CHO). La reacción se puede efectuar mediante aminación reductora, por ejemplo tratando el compuesto de fórmula (II) en un disolvente orgánico tal como THF/DMF con una amina apropiada usando un reactivo reductor tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente orgánico, por ejemplo diclorometano, a r.t.

La reacción del compuesto resultante de fórmula (IV) con el compuesto anilínico de fórmula (V) se efectúa ventajosamente en condiciones ácidas, por ejemplo con ácido clorhídrico 4N en dioxano, efectuándose la reacción en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo o terc-butanol a temperatura elevada, por ejemplo a reflujo.

El compuesto resultante de fórmula (VI) se puede tratar opcionalmente para eliminar cualesquiera grupos protectores deseados, por ejemplo los grupos éster tales como grupos éster terc-butiloxycarbonilo se pueden convertir en el grupo carboxi libre progenitor, o un grupo amida tal como un grupo terc-butiloxycarbonilamino se puede convertir en el grupo amino libre. Tal desprotección se puede efectuar de manera convencional, por ejemplo mediante tratamiento en condiciones ácidas, por ejemplo usando ácido clorhídrico acuoso en dioxano a temperatura elevada, por ejemplo alrededor de 60°C. Como alternativa, la desprotección de un grupo carboxi se puede efectuar en condiciones básicas, por ejemplo usando una base tal como hidróxido de litio en THF/H₂O 1/1 a r.t., seguido de la desprotección de un grupo amino mediante adición de ácido clorhídrico acuoso en un disolvente apropiado tal como por ejemplo dioxano, o mediante adición de ácido trifluoroacético en un disolvente apropiado tal como diclorometano.

La ciclación del compuesto de fórmula (VI) se puede efectuar mediante tratamiento con un agente ciclante tal como hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxitripirrolidinilfosfonio (PyBOP) en presencia de una base tal como trietilamina y en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida a r.t. Otros agentes de ciclación que se pueden emplear incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de-(1-)-3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)-metil]-1H-benzotriazolío (HBTU) o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) en

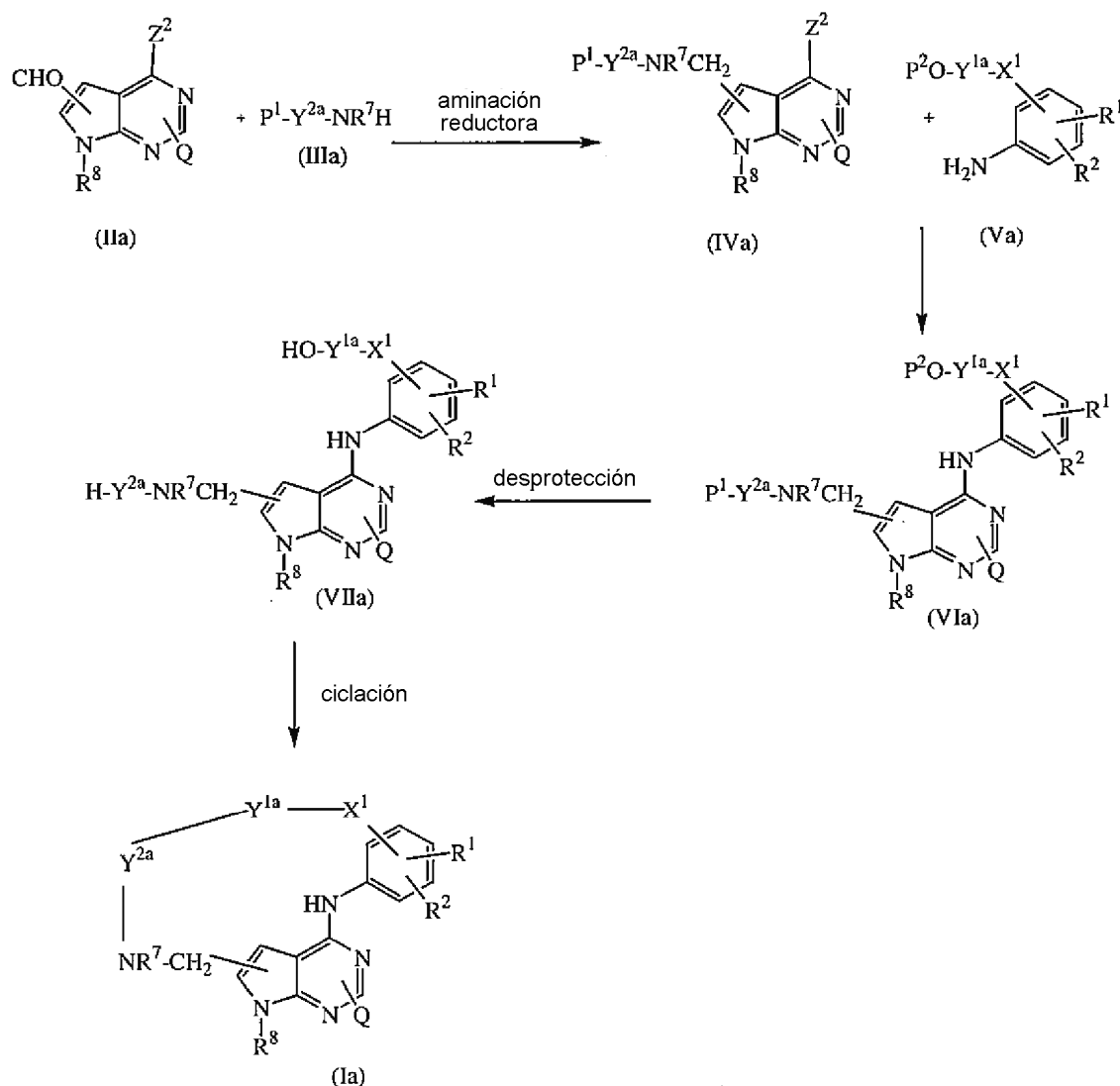
presencia o ausencia de hidroxibenzotriazol (HOBt).

El procedimiento general anterior se ilustra mediante los siguientes procedimientos más específicos que describen la preparación de diversas clases de compuestos de fórmula (I) anteriores.

- 5 En estos procedimientos, ilustrados mediante los Esquemas de reacción 2-6, las diversas etapas de reacción, a saber, aminación reductora, reacción de la pirrolopirimidina y el compuesto anilínico, la desprotección y ciclación, se realizan todas ellas de manera convencional, por ejemplo usando las condiciones de reacción y reactivos descritos anteriormente para el procedimiento general ilustrado en el Esquema 1.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) en los que el agrupamiento $-X^2-Y-X^1$ es $-\text{CH}_2-\text{NR}^7$ -alquilo de $\text{C}_{1-6}-\text{NR}^3-\text{CO}$ -alquilo de $\text{C}_{1-6}-X^1$, representados por la fórmula (Ia), se pueden preparar como se describe más abajo en el Esquema 2, en el que Y^{2a} es -alquilo de $\text{C}_{1-6}-\text{NR}^3$ - y Y^{1a} es $-\text{CO}$ -alquilo de C_{1-6} - de manera que $-Y^{2a}-Y^{1a}-$ es -alquilo de $\text{C}_{1-6}-\text{NR}^3-\text{CO}$ -alquilo de C_{1-6} -, P^1 es un grupo protector de amino y P^2 es un grupo protector de carboxi:

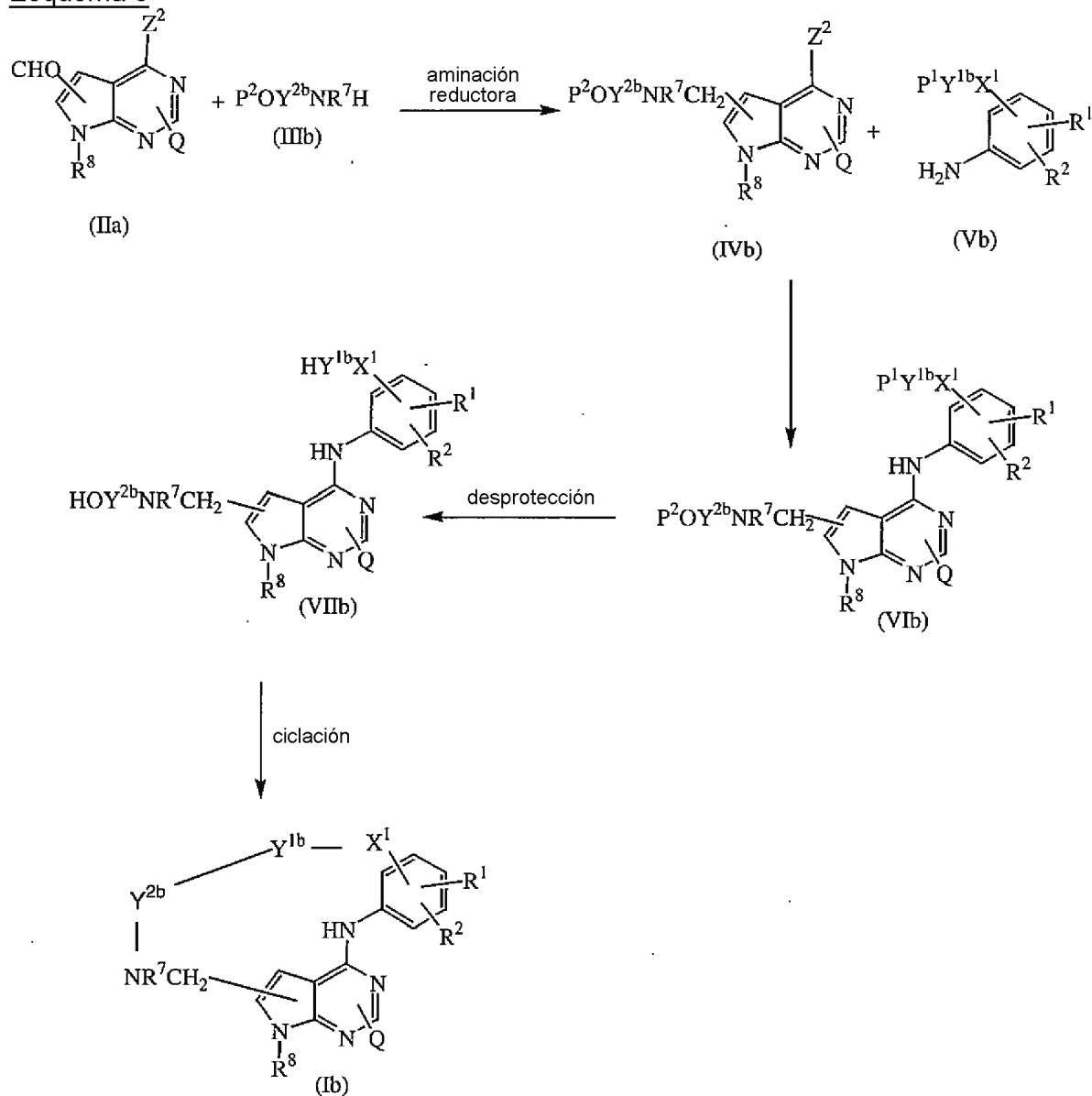
Esquema 2



- 15 En el esquema anterior, P^1 es un grupo protector de amino tal como terc-butoxicarbonilo (Boc), y P^2 es un grupo protector de carboxi tal como un grupo alquilo de C_{1-6} , por ejemplo un grupo etilo. Ambos grupos protectores se pueden eliminar en una etapa mediante hidrólisis en condiciones ácidas, por ejemplo usando ácido clorhídrico acuoso en un disolvente orgánico tal como dioxano. Como alternativa, los grupos se pueden eliminar por separado, por ejemplo como se describe anteriormente, usando condiciones básicas para desproteger el grupo carboxi, y después condiciones ácidas para desproteger el grupo amino.

Los compuestos de fórmula (I) en los que el agrupamiento $-X^2-Y-X^1-$ es $-\text{CH}_2-\text{NR}^7-$ alquilo de $\text{C}_{1-6}-\text{CO}-\text{NR}^3-$ alquilo de $\text{C}_{1-6}-\text{X}^1-$, representados por la fórmula (Ib), se pueden preparar como se describe a continuación en el Esquema 3, en el que Y^{1b} es $-\text{NR}^3-$ alquilo de $\text{C}_{1-6}-$ e Y^{2b} es $-\text{alquilo de } \text{C}_{1-6}-\text{CO}-$ de manera que $-\text{Y}^{2b}-\text{Y}^{1b}-$ es $-\text{alquilo de } \text{C}_{1-6}-\text{CO}-\text{NR}^3-$ alquilo de $\text{C}_{1-6}-$:

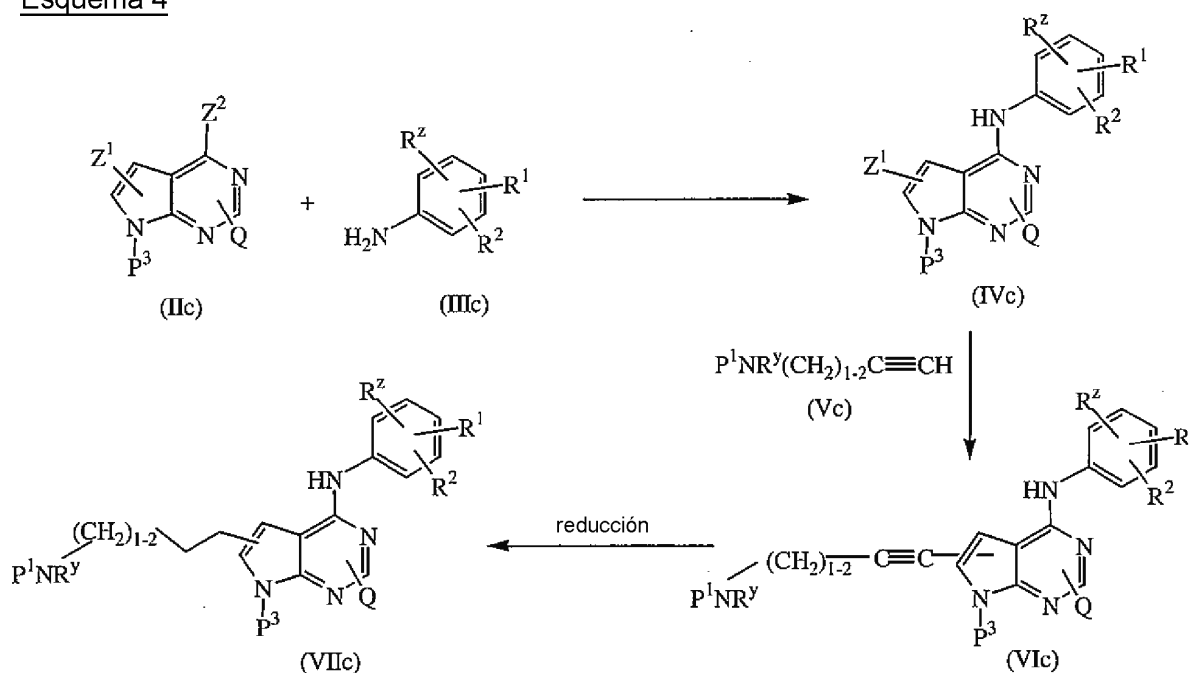
Esquema 3



5

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un agrupamiento $-X^2-Y-$, en el que un grupo alquilo de C_3 o de C_4 está directamente unido al sistema anular de pirrolopidimidina, se pueden preparar usando un intermedio acetilénico como se describe en el Esquema 4 a continuación, en el que R^y es un grupo R^3 , R^4 o R^7 , R^z es un grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{-fenilo}$ o $-\text{OCH}_2\text{COOP}^2$, y P^3 es un grupo N-protector:

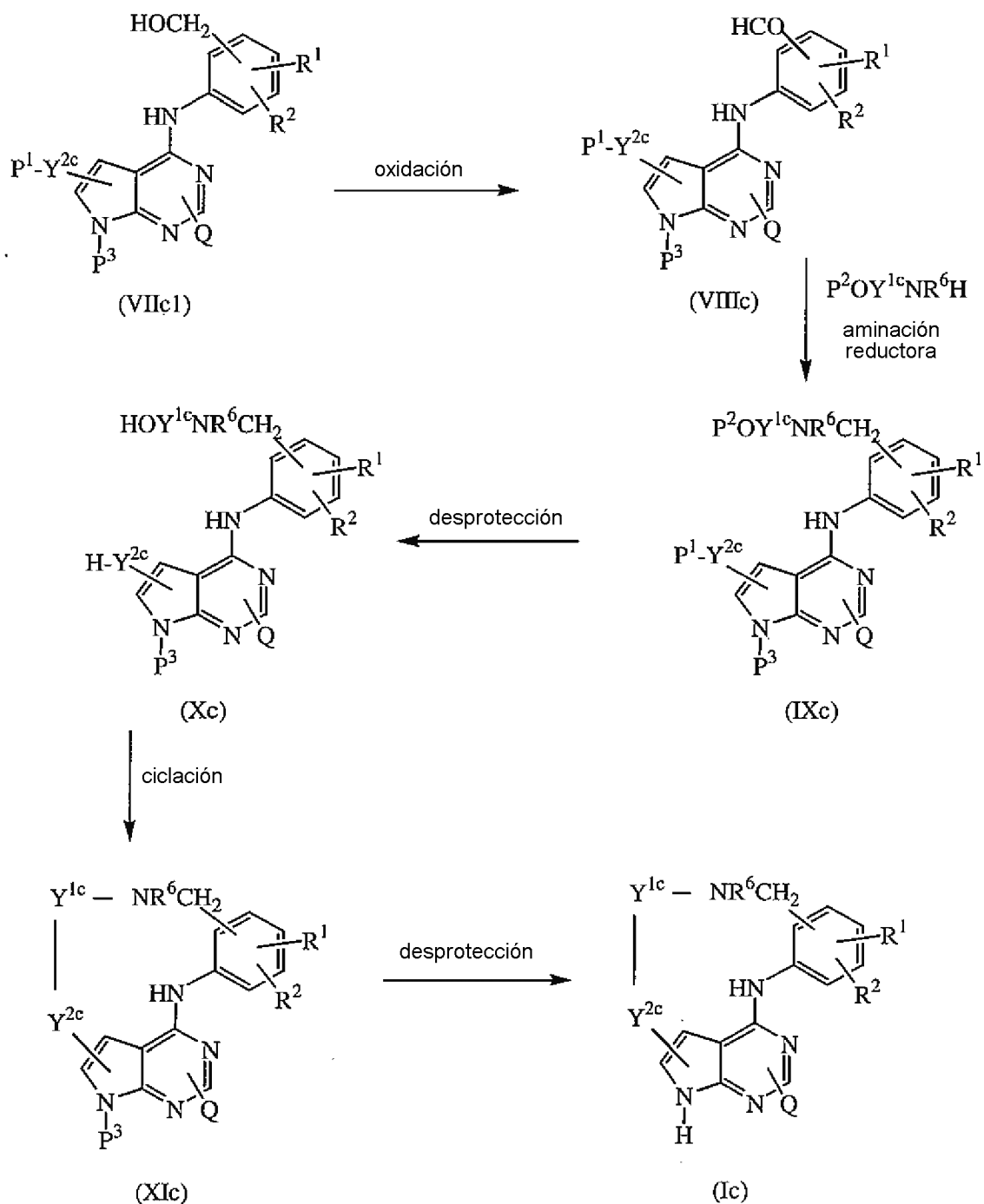
Esquema 4



En el Esquema anterior, la reacción de Sonogashira del compuesto de fórmula (IVc) y el compuesto acetilénico de fórmula (Vc) se lleva a cabo generalmente en presencia de $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ y yoduro cuproso (CuI) y una base tal como trietilamina o dietilamina, en un disolvente orgánico tal como dimetilacetamida o dimetilformamida, por ejemplo a r.t. La reducción subsiguiente se puede efectuar, por ejemplo, mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de níquel en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I) en los que el agrupamiento $-\text{X}^2-\text{Y}-\text{X}^1-$ es $-(\text{CH}_2)_3 \text{ o } 4-\text{NR}^3-\text{CO}-\text{alquilo de } \text{C}_{1-6}-\text{NR}^6-\text{CH}_2-$, representados por la fórmula (Ic), se pueden preparar como se describe en el Esquema 4a a continuación usando un compuesto de fórmula (VIIc) en la que R^z es $-\text{CH}_2\text{OH}$, R^y es R^3 , Y^{2c} es $-(\text{CH}_2)_3 \text{ o } 4-\text{NR}^3-$ e Y^{1c} es $-\text{CO}-\text{alquilo de } \text{C}_{1-6}-$ de manera que $-\text{Y}^{2c}-\text{Y}^{1c}-$ es $-(\text{CH}_2)_3 \text{ o } 4-\text{NR}^3-\text{CO}-\text{alquilo de } \text{C}_{1-6}-$:

Esquema 4a

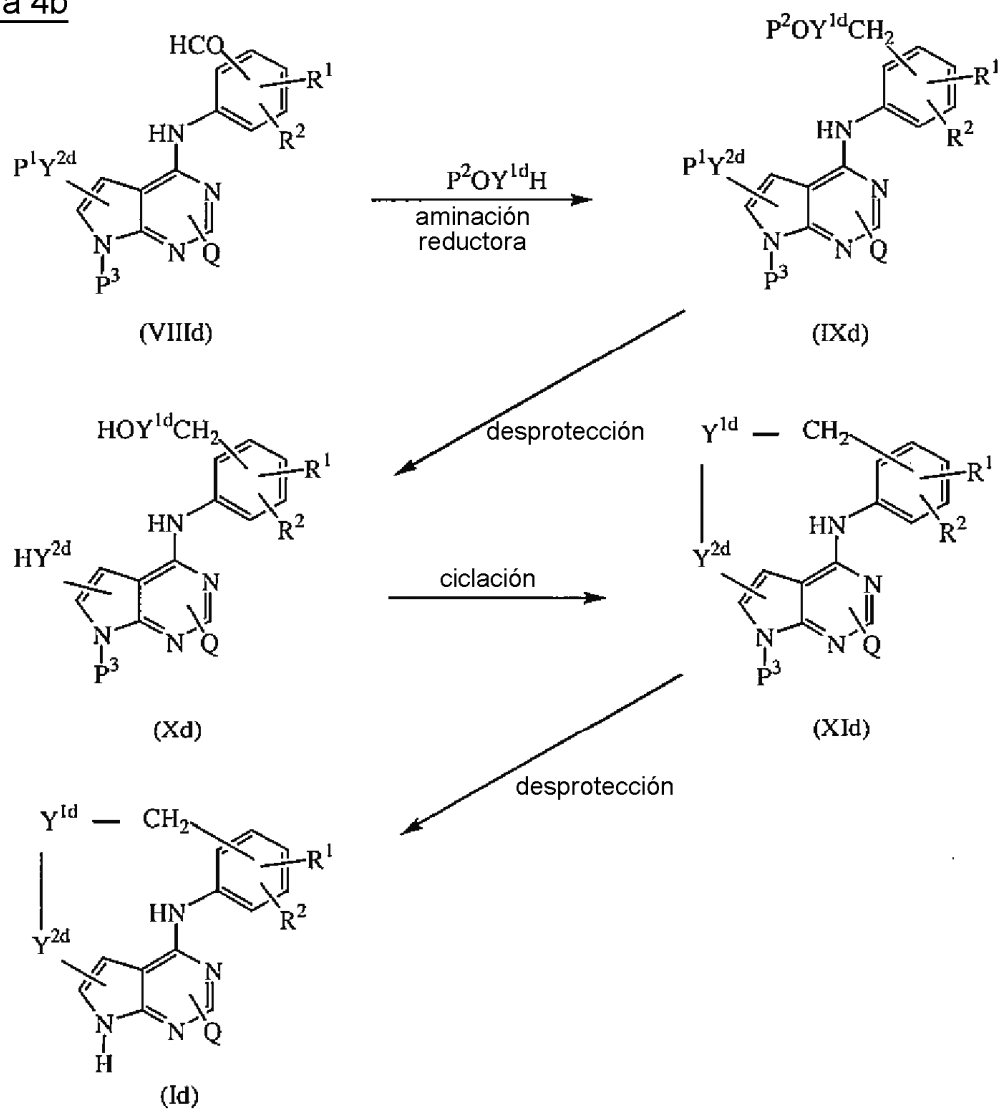


En el Esquema anterior, la oxidación del compuesto de fórmula (VIIc1) se puede efectuar, por ejemplo, mediante tratamiento con dióxido de manganeso en un disolvente orgánico tal como tetrahydrofurano a r.t. La desprotección del compuesto de fórmula (IXc) se puede efectuar, por ejemplo, mediante tratamiento con una base tal como hidróxido de sodio acuoso en un disolvente apropiado tal como tetrahydrofurano o metanol, a r.t.

5

El procedimiento descrito en el Esquema 4a también se puede usar para preparar compuestos de fórmula (I) en los que $-X^2-Y-X^1-$ es $-(CH_2)_3$ o $4-NR^4-CO-Het^2-CH_2-$, representados por la fórmula (Id), como se describe en el Esquema 4b a continuación, en el que Y^{2d} es $-(CH_2)_3$ o $4-NR^4-$ e Y^{1d} es $-CO-Het^2-$ de manera que $-Y^{2d}-Y^{1d}-$ es $-(CH_2)_3$ o $4-NR^4-CO-Het^2-$:

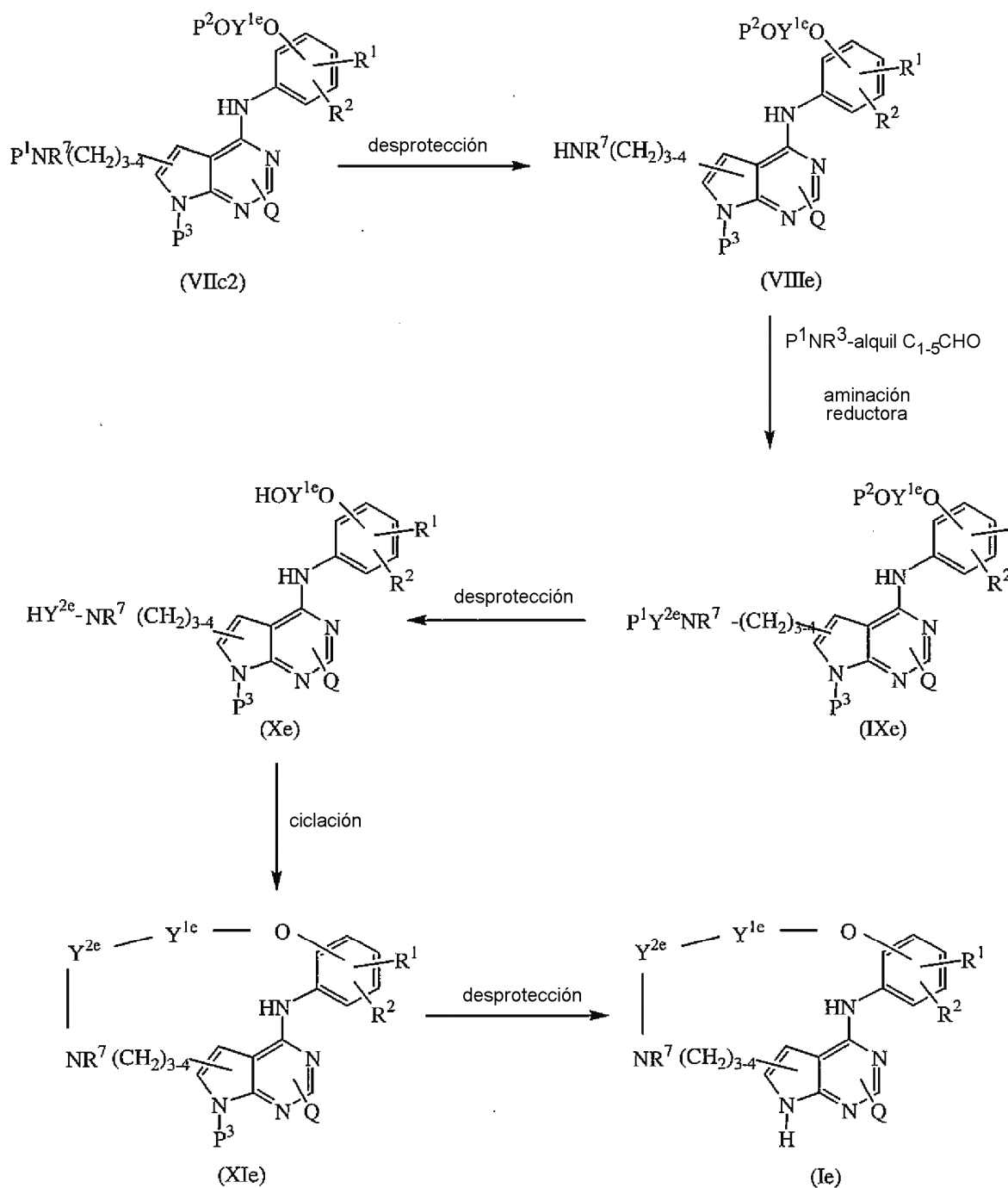
Esquema 4b



Los compuestos de fórmula I en los que el agrupamiento $-X^2-Y-X^1-$ es $-(CH_2)_3$ o $4-NR^7$ -alquilo de C_{1-6} - NR^3CO-CH_2-O- , representados por la fórmula (Ie), se pueden preparar como se describe en el Esquema 4c a continuación usando un compuesto de fórmula (VIIc) en la que R^2 es un grupo $-OCH_2COOP^2$ protegido, R^7 es R^7 , Y^{2e} es -alquilo de C_{1-6} - NR^3 - e Y^{1e} es $-CO-CH_2-$ de manera que $-Y^{2e}-Y^{1e}-$ es -alquilo de C_{1-6} - $NR^3-CO-CH_2-$:

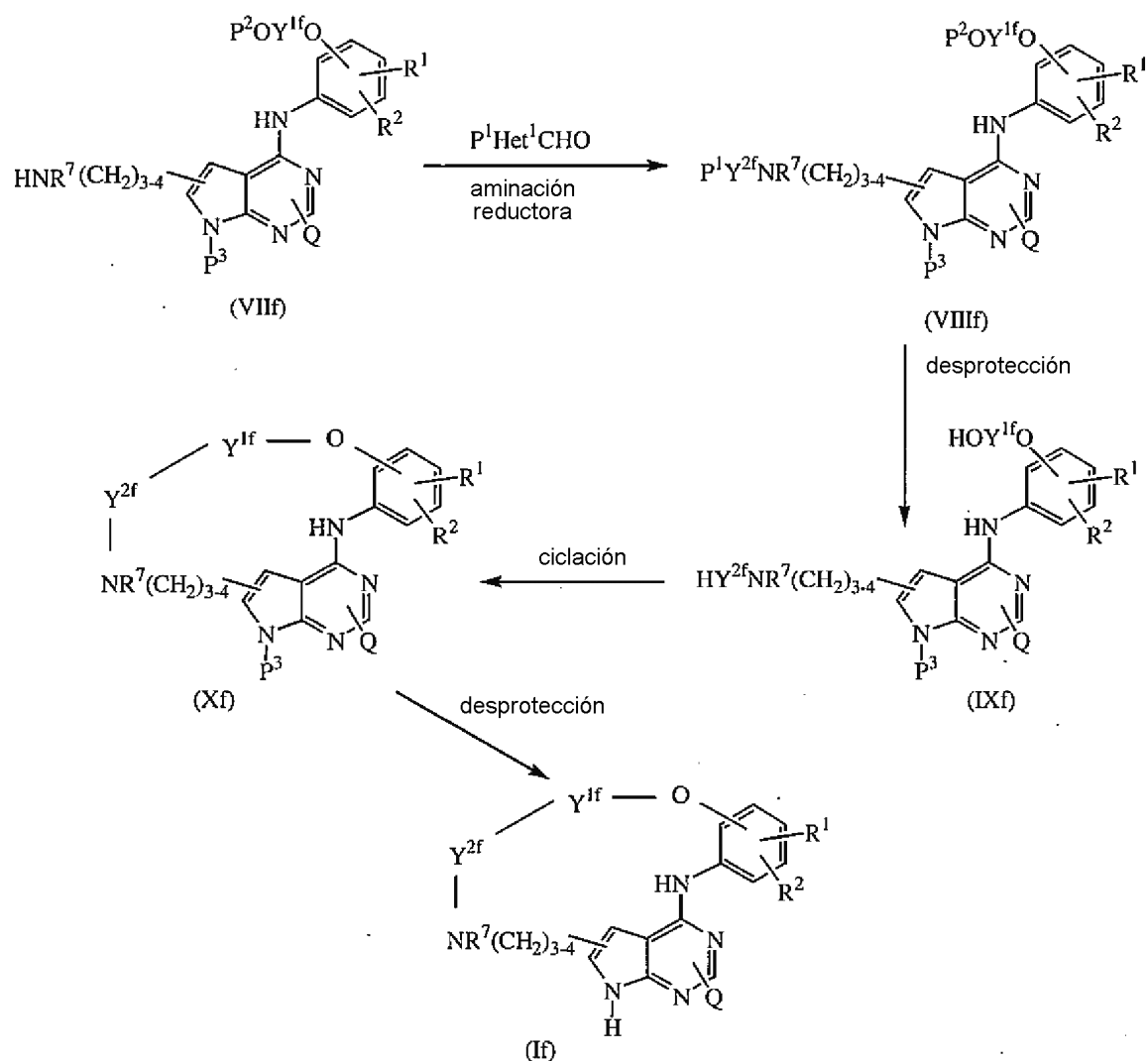
5

Esquema 4c



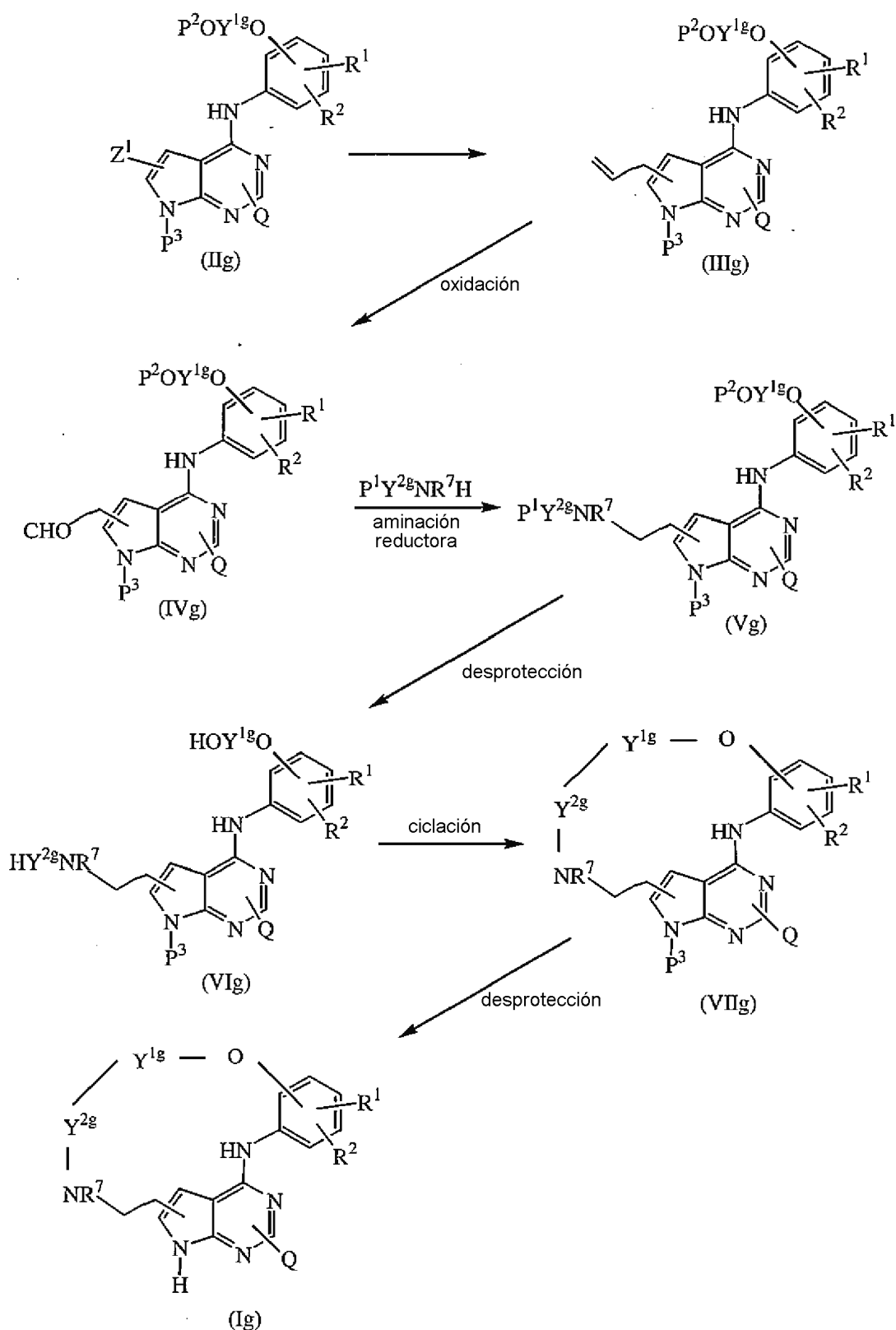
El procedimiento descrito en el Esquema 4c se puede usar para preparar compuestos de fórmula (I) en los que $-X^2$ - $Y-X^1$ - es $-(CH_2)_3$ o $4-NR^7$ -alquilo de C_{1-6} -Het¹-CO-CH₂-O-, representados por la fórmula (If), como se describe en el Esquema 4d a continuación en el que Y^{2f} es $-CH_2$ -Het¹- e Y^{1f} es $-CO-CH_2$ - de manera que $-Y^{2f}-Y^{1f}-$ es $-CH_2$ -Het¹-CO-CH₂-:

Esquema 4d



Los compuestos de fórmula (I) en los que el agrupamiento $-\text{X}^2-\text{Y}-\text{X}^1-$ es $-(\text{CH}_2)_2-\text{NR}^7$ -alquilo de C_{1-6} - NR^3 - $\text{CO}-\text{CH}_2\text{O}-$, representados por la fórmula (Ig) a continuación, se pueden preparar como se describe en el Esquema 5 a continuación, en el que Y^{2g} es -alquilo de C_{1-6} - NR^3 - e Y^{1g} es $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ de manera que $-\text{Y}^{2g}-\text{Y}^{1g}-$ es -alquilo de C_{1-6} - NR^3 - $\text{CO}-\text{CH}_2-$:

Esquema 5

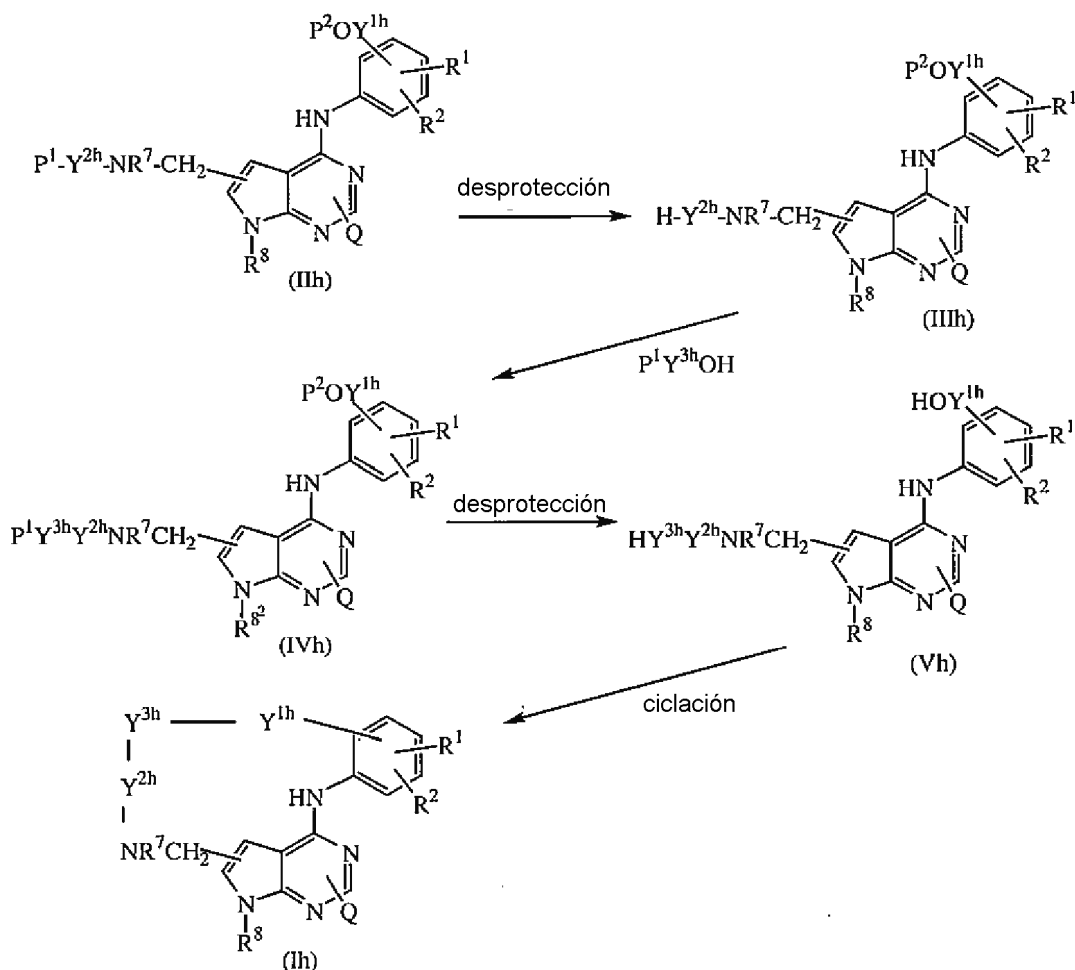


En el Esquema anterior, el compuesto de fórmula (IIg), en el que Z^1 es un átomo de yodo, se puede someter a una reacción de Stille usando $(CH_3(CH_2)_3)_3SnCH_2CHCH_2$ y $Pd(Ph_3P)_4$, en un disolvente orgánico tal como tolueno a temperatura elevada, por ejemplo a reflujo. El compuesto resultante de fórmula (IIIg) se puede oxidar entonces, por ejemplo usando tetróxido de osmio, 4-óxido de 4-metilmorfolina (NMO) y $NaIO_4$ en un sistema acuoso, o mediante

ozonolisis.

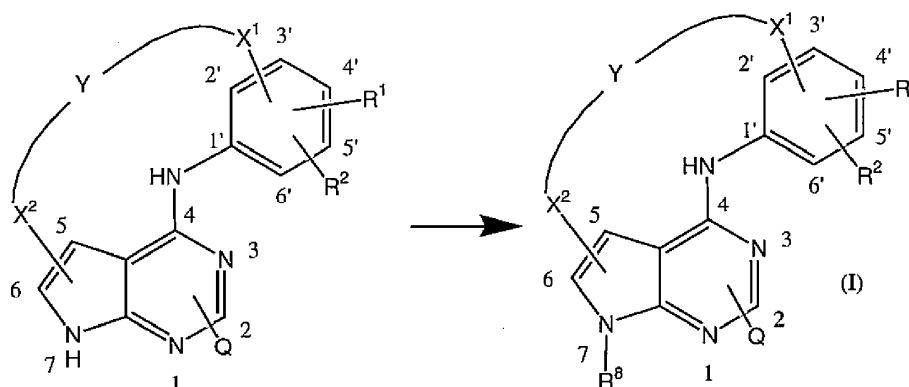
Los compuestos de fórmula (I) en los que el agrupamiento es X^2-Y-X^1 es $-CH_2-NR^7$ -alquilo de C_{1-6} - NR^3 -CO-alquilo de C_{1-6} - NR^4 -CO- alquilo de C_{1-6} , representados por la fórmula (Ih), se pueden preparar como se describe en el Esquema 6 a continuación, en el que Y^{1h} es -CO-alquilo de C_{1-6} , Y^{2h} es -alquilo de C_{1-6} - NR^3 - e Y^{3h} es -CO-alquilo de C_{1-6} - NR^4 - de manera que $-Y^{2h}-Y^{3h}-Y^{1h}$ es -alquilo de C_{1-6} - NR^3 -CO-alquilo de C_{1-6} - NR^4 -CO-alquilo de C_{1-6} :

Esquema 6



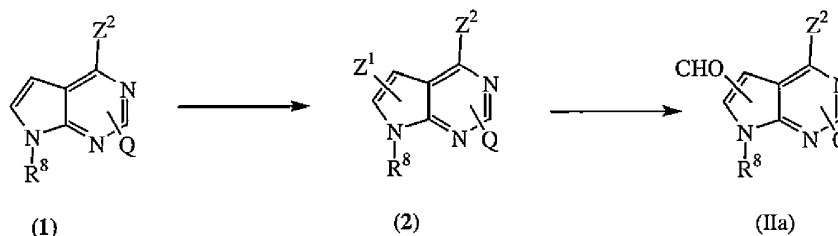
En el Esquema anterior, la desprotección inicial de la función amino en el compuesto de fórmula (IIh) se puede efectuar mediante tratamiento con ácido clorhídrico 4N anhidro en dioxano en un disolvente orgánico tal como etanol. La reacción del compuesto de fórmula (IIIh) con el compuesto de fórmula $P^1Y^{3h}OH$ se puede efectuar usando los mismos reactivos y condiciones de reacción descritos anteriormente para la reacción de ciclación, por ejemplo usando PyBOP en presencia de una base tal como trietilamina, por ejemplo a 25°C.

Esquema 7



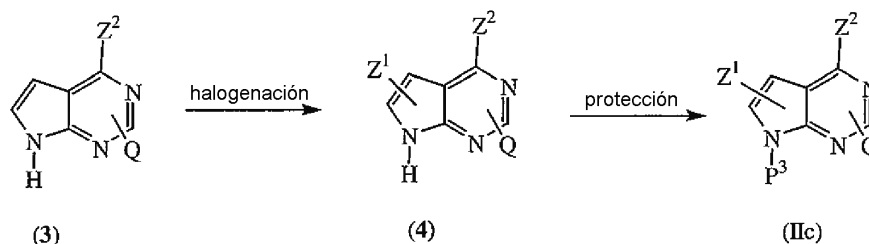
En el esquema anterior, los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener, por ejemplo, mediante reacciones de alquilación con, por ejemplo, haluros de alquilo en un disolvente orgánico como por ejemplo dimetilformamida en presencia de una base tal como carbonato de cesio. Los materiales de partida usados en las síntesis anteriores se pueden preparar de manera convencional, o están comercialmente disponibles.

Para la preparación de los materiales de partida de fórmula (IIa) anteriores, se puede usar el siguiente procedimiento:



En el Esquema anterior, el grupo saliente Z^2 es preferiblemente un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, y Z^1 es generalmente un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de bromo, que se introduce tratando un compuesto de fórmula (1) con N-bromosuccinimida en un disolvente orgánico tal como diclorometano, y haciendo reaccionar entonces el compuesto resultante de fórmula (2) con butil-litio en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano a -78°C , y paralizando subsiguientemente el producto resultante de la reacción con dimetilformamida en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, también a -78°C .

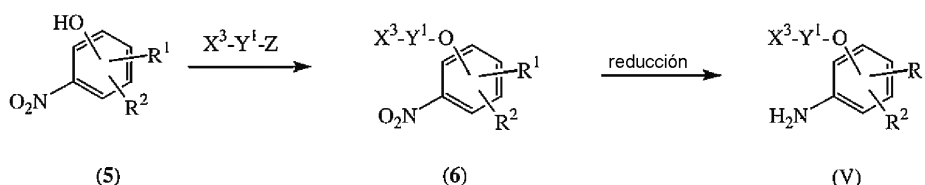
Para la preparación de los materiales de partida de pirrolopirimidina N-protegidos de fórmula (IIc), usados por ejemplo en el Esquema 4, éstos se pueden preparar según el siguiente Esquema de reacción:



En el esquema de reacción anterior, el grupo saliente Z^2 es preferiblemente un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, y el grupo saliente Z^1 es generalmente un átomo de yodo que se introduce tratando el compuesto de fórmula (3) con N-yodosuccinimida en un disolvente orgánico, por ejemplo diclorometano, a r.t. durante alrededor de una hora, y haciendo reaccionar entonces el compuesto resultante de fórmula (4) con hidruro de sodio e introducción de un grupo protector P^3 apropiado, que es preferiblemente un grupo organosulfonílico tal como bencenosulfonilo, por ejemplo mediante tratamiento con cloruro de bencenosulfonilo a una temperatura entre r.t. y 0°C .

Los materiales de partida anilínicos se pueden preparar como se describe en la bibliografía, por ejemplo mediante los procedimientos descritos en las memorias descriptivas de patente mencionadas anteriormente referidas a inhibidores macrocíclicos de tirosina cinasas, a saber, Publ. Sol. Pat. Int. PCT WO 2004105765, WO 2005058318, WO 2005058913, WO2006061415, WO2006061417 y WO 2007003525.

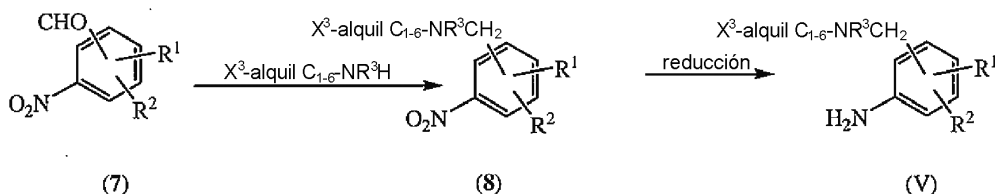
Los compuestos de fórmula (V) en los que $-X^1-$ es $-O-$ se pueden preparar a partir del nitrofenol correspondiente según el siguiente esquema, en el que Z es un grupo saliente, por ejemplo un átomo de halógeno tal como cloro:



La reacción de los compuestos de fórmulas (5) y (6) se puede efectuar en condiciones alcalinas, por ejemplo en presencia de una base tal como carbonato de cesio en un disolvente orgánico, por ejemplo dimetilformamida. El compuesto resultante de fórmula (6) se puede reducir entonces de manera convencional al compuesto anilínico de fórmula (V), por ejemplo mediante hidrogenación con paladio/carbono en presencia de una disolución al 4% de tiofeno en éter diisopropílico y en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano.

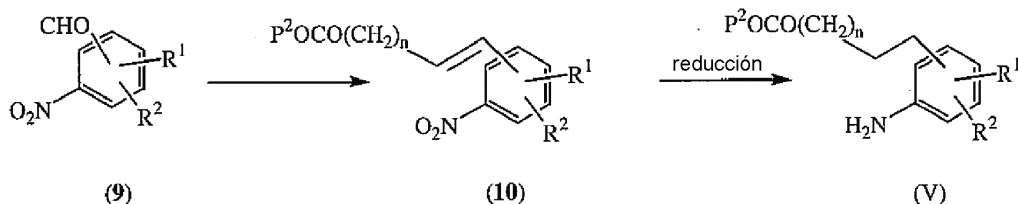
Para la preparación de tales compuestos en los que X^1 es $-\text{NR}^5$, el nitrocompuesto correspondiente se puede obtener, por ejemplo, según el procedimiento descrito en Tetrahedron Vol. 45, nº 24, p. 7817-7826, 1989.

Los compuestos de fórmula (V) en los que $-\text{Y}^1\text{-X}^1-$ es $-\text{alquilo de C}_{1-6}\text{-NR}^3\text{-CH}_2-$ se pueden preparar, por ejemplo, mediante aminación reductora de un 2-nitrobenzaldehído correspondiente comercialmente disponible según el siguiente esquema:



El compuesto de fórmula (7) se somete a aminación reductora de manera convencional, por ejemplo como se describe anteriormente, para formar un nitrocompuesto de fórmula (8), que entonces se reduce en condiciones convencionales, por ejemplo como se describe anteriormente, para formar la anilina deseada de fórmula (V).

Los compuestos de fórmula (V) en los que $-\text{Y}^1\text{-X}^1-$ es $-\text{CO-alquilo de C}_{1-6}-$ se pueden preparar, por ejemplo, sometiendo un 2-nitrobenzaldehído de fórmula (9) a una reacción de Wittig para obtener un compuesto de fórmula (10), que entonces se reduce según el siguiente esquema, en el que n es 0 a 4:



El compuesto de fórmula (9) se hace reaccionar con éster de ácido (trifenilfosforiliden)alcanoico en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, y el compuesto resultante de fórmula (10) se reduce entonces en condiciones convencionales, por ejemplo como se describe anteriormente, para formar la anilina deseada de fórmula (V).

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

- (i) eliminar cualquier grupo o grupos protectores que queden;
- (ii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en un compuesto adicional de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;
- (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;
- (v) convertir un *N*-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto (I) o una forma protegida del mismo en otro *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;
- (vi) cuando el compuesto de fórmula (I) se obtiene 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.

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

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 tetrahidropiraniilo. Los grupos protectores adecuados para amino incluyen terc-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres alquílicos de C₁₋₆ o bencílicos.

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

Adicionalmente, los átomos de N en compuestos de fórmula (I) pueden metilarse mediante métodos conocidos en la técnica usando CH₃-I en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-propanona, tetrahidrofurano o dimetilformamida. Alternativamente, los átomos de N pueden alquilarse mediante tratamiento con un aldehído apropiado y un agente reductor tal como NaBH(OAc)₃.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R⁸ es hidrógeno, obtenidos en algunas de las rutas sintéticas descritas anteriormente, se pueden convertir en compuestos de fórmula (I), en los que R⁸ es distinto de hidrógeno, de manera convencional, por ejemplo mediante reacción con hidruro de sodio en dimetilformamida y tratamiento con un derivado de R⁸ apropiado, por ejemplo un derivado de organosulfonilo tal como cloruro de bencenosulfonilo, o un derivado haloalquílico tal como yoduro de metilo. Como alternativa, la conversión se puede efectuar usando un derivado de R⁸ apropiado, tal como R⁸OH, en una reacción de Mitsunobu con, por ejemplo, Ph₃P y DEAD en un disolvente orgánico apropiado tal como tetrahidrofurano. Tales conversiones se describen adicionalmente por D.J. Calderwood et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, (2002), 1683-1686.

25 Los compuestos de fórmula (I) también pueden convertirse entre sí siguiendo procedimientos conocidos en la técnica de transformación de grupos funcionales, de los que se mencionan algunos ejemplos aquí a continuación.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden convertirse en las correspondientes formas de *N*-óxidos siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con 3-fenil-2-(fenilsulfonil)oxaziridina o con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o metales alcalino-térreos, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halo, 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.

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

Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los intermedios en la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Las formas estereoquímicamente isoméricas puras de dichos compuestos y dichos intermedios pueden obtenerse mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros pueden separarse mediante métodos físicos tales como cristalización fraccionada o técnicas cromatográficas, por ejemplo de distribución a contracorriente, cromatografía de líquidos y métodos similares. Los enantiómeros pueden obtenerse a partir de mezclas racémicas convirtiendo en primer lugar dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoméricos; separando luego físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoméricos mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada o técnicas cromatográficas, por ejemplo cromatografía de líquidos y métodos similares; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoméricos separados en los enantiómeros correspondientes. Las formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden obtenerse a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los intermedios y materiales de partida apropiados, siempre que las reacciones que intervengan se produzcan de manera estereoespecífica.

55 Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) e intermedios implica cromatografía de líquidos, en particular cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral.

Algunos de los intermedios y materiales de partida como se usan en los procedimientos de reacción mencionados aquí anteriormente son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la técnica.

5 Ahora se ha encontrado sorprendentemente que las pirrolopirimidinas definidas aquí anteriormente poseen actividad antitumoral potente. Sin desear implicar que los compuestos dados a conocer en la presente invención presentan actividad farmacológica sólo en virtud de un efecto sobre un único proceso biológico, se cree que los compuestos proporcionan un efecto antitumoral por medio de la inhibición de una o más de las proteína cinasas que están implicadas en la regulación de mitosis celular y que conducen a catástrofe citogenética en caso de actividad aberrante.

10 De este modo, un objeto de la presente invención es proporcionar los compuestos de la presente invención para uso como una medicina. Como se usan aquí, los compuestos de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula (I) como se definen aquí anteriormente, incluyendo todos los subgrupos y combinaciones de los mismos.

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

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

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

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;
- compuestos de taxano, por ejemplo paclitaxel o docetaxel;
- 35 - inhibidores de la topoisomerasa I, tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo irinotecán o topotecán;
- inhibidores de la topoisomerasa II, tales como derivados de la podofilotoxina antitumorales, por ejemplo etopósido o tenipósido;
- alcaloides de la vinca antitumorales, por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- 40 - derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo 5-fluorouracilo, gemcitabina o capecitabina;
- agentes alquilantes, tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina o lomustina;
- derivados de antraciclinas antitumorales, por ejemplo daunorrubicina, doxorrubicina, idarrubicina o mitoxantrona;
- 45 - anticuerpos contra HER2, por ejemplo trastuzumab;
- antagonistas de receptores de estrógenos o moduladores de receptores de estrógenos selectivos, por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, droloxifeno, faslodex o raloxifeno;
- inhibidores de la aromatasa, tales como exemestano, anastrozol, letrozol y vorozol;
- 50 - agentes de diferenciación, tales como retinoides, vitamina D y agentes que bloquean el metabolismo del ácido retinoico (RAMBA), por ejemplo Accutane;

- inhibidores de la ADN metil transferasa, por ejemplo azacitidina;
 - inhibidores de cinasas, por ejemplo flavoperidol, imatinib mesilato o gefitinib;
 - inhibidores de la farnesiltransferasa por ejemplo tipifarnib;
 - inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo butirato de sodio, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), y tricostatina A;
 - inhibidores de la ruta de ubiquitina-proteosoma, por ejemplo PS-341, MLN.41 o bortezomib;
 - Yondelis;
 - inhibidores de la telomerasa, por ejemplo telomestatina;
 - inhibidores de la metaloproteinasas de la matriz, por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat y metastat.
- La expresión “compuesto de coordinación de platino” se usa aquí para indicar cualquier compuesto de coordinación de platino que inhibe el crecimiento de células tumorales que proporciona platino en forma de un ión.
- La expresión “compuestos de taxano” indica una clase de compuestos que tienen el sistema de anillos de taxano y están relacionados con, o derivados de, extractos de determinadas especies de tejos (*Taxus*).
- La expresión “inhibidores de la topoisomerasa” se usa para indicar enzimas que pueden alterar la topología del ADN en células eucariotas. Son críticas para funciones celulares importantes y proliferación celular. Existen dos clases de topoisomerasas en células eucariotas, concretamente tipo I y tipo II. La topoisomerasa I es una enzima monomérica con un peso molecular de aproximadamente 100.000. La enzima se une a ADN e introduce una rotura de hebra individual transitoria, desenrolla la doble hélice (o permite que se desenrolle) y posteriormente vuelve a sellar la rotura antes de disociarse de la hebra de ADN. La topoisomerasa II tiene un mecanismo de acción similar que implica la inducción de roturas de hebras de ADN o la formación de radicales libres.
- La expresión “compuestos de camptotecina” se usa para indicar compuestos que están relacionados con el, o se derivan del, compuesto de camptotecina original que es un alcaloide insoluble en agua derivado del árbol chino *Camptothecin acuminata* y el árbol indio *Nothapodytes foetida*.
- La expresión “compuestos de podofilotoxina” se usa para indicar compuestos que están relacionados con, o se derivan de, la podofilotoxina original, que se extrae de la planta de la mandrágora.
- La expresión “alcaloides de la vinca antitumorales” se usa para indicar compuestos que están relacionados con, o se derivan de, extractos de la planta vinca *pervinca* (*Vinca rosea*).
- La expresión “agentes alquilantes” abarca un grupo diverso de productos químicos que tienen la característica común de que tienen la capacidad de aportar, en condiciones fisiológicas, grupos alquilo a macromoléculas biológicamente vitales tales como ADN. Con la mayoría de los agentes más importantes, tales como las mostazas nitrogenadas y las nitrosoureas, los restos alquilantes activos se generan *in vivo* tras reacciones de degradación complejas, algunas de las cuales son enzimáticas. Las acciones farmacológicas más importantes de los agentes alquilantes son las que alteran los mecanismos fundamentales implicados con la proliferación celular, en particular la síntesis de ADN y la división celular. La capacidad de los agentes alquilantes para interferir con la función y la integridad del ADN en tejidos de proliferación rápida proporciona la base para sus aplicaciones terapéuticas y para muchas de sus propiedades tóxicas.
- La expresión “derivados de antraciclinas antitumorales” comprende antibióticos que se obtienen a partir del hongo *Strep. peiticus var. caesi* y sus derivados, caracterizados por tener una estructura de anillo de tetraciclina con un azúcar inusual, daunosamina, unido mediante un enlace glicosídico.
- Se ha mostrado que la amplificación de la proteína del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER 2) en carcinomas de mama primarios se correlaciona con un pronóstico clínico malo para determinados pacientes. Trastuzumab es un anticuerpo IgG1 kappa monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante altamente purificado que se une con afinidad y especificidad elevadas al dominio extracelular del receptor HER2.
- Muchos cánceres de mama tienen receptores de estrógeno, y el crecimiento de estos tumores puede estimularse mediante estrógeno. Las expresiones “antagonistas de receptores de estrógenos” y “moduladores de receptores de estrógeno selectivos” se usan para indicar inhibidores competitivos de la unión de estradiol al receptor de estrógenos (ER). Los moduladores de receptores de estrógeno selectivos, cuando se unen al ER, inducen un cambio en la forma tridimensional del receptor, modulando su unión al elemento de respuesta a estrógenos (ERE) en el ADN.
- En mujeres postmenopáusicas, la fuente principal de estrógeno en circulación 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 estrógeno a través de la inhibición o desactivación de la

aromatasa es un tratamiento eficaz y selectivo para algunas pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama dependiente de hormonas.

La expresión “agente antiestrógeno” se usa aquí para incluir no sólo antagonistas del receptor de estrógenos y moduladores de receptores de estrógeno selectivos sino también inhibidores de la aromatasa tal como se mencionó anteriormente.

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

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

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

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

La expresión “inhibidor de la histona desacetilasa” 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. Inhibir la actividad enzimática de la histona desacetilasa significa reducir la capacidad de una histona desacetilasa para eliminar un grupo acetilo de una histona.

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

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

La expresión “inhibidor de la metaloproteínasa de la matriz” incluye, pero no se limita a, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno.

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

Se conoce que los radiosensibilizadores aumentan la sensibilidad de células cancerosas a los efectos tóxicos de la radiación ionizante. Se han sugerido en la bibliografía varios mecanismos para el modo de acción de radiosensibilizadores, incluyendo: radiosensibilizadores de células hipóxicas (por ejemplo, compuesto de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que imitan al oxígeno o alternativamente se comportan como agentes biorreductores en hipoxia; radiosensibilizadores de células no hipóxicas (por ejemplo, pirimidinas halogenadas) que pueden ser análogos de bases de ADN y preferentemente se incorporan al ADN de células cancerosas y promueven así la rotura inducida por radiación de moléculas de ADN y/o impiden los mecanismos de reparación de ADN normales; y diversos otros posibles mecanismos de acción se han planteado como hipótesis para radiosensibilizadores en el tratamiento de enfermedad. Muchos protocolos de tratamiento de cáncer actualmente emplean radiosensibilizadores junto con radiación de rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicitidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxurea, cisplatino, y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

La terapia fotodinámica (PDT) de cánceres emplea la luz visible como el activador de radiación del agente sensibilizador. Los ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, pero no se limitan a: derivados de hematoporfirina, Photofrin, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoforbida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de cinc, y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

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

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

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

En vista de las propiedades farmacológicas descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, sus *N*-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas, pueden usarse como una medicina. En particular, los presentes compuestos pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de uno cualquiera de los estados patológicos mencionados aquí anteriormente, en particular para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, incluyendo cáncer de pulmón (especialmente cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal, tal como cáncer de colon, vejiga, rectal o de estómago, y carcinomas papilares (tales como cáncer de tiroides papilar), cánceres de células escamosas de la cabeza y del cuello, cánceres esofágicos, incluyendo cáncer orofaríngeo, y leucemias de división celular rápida tales como leucemia mielogenosa aguda (AML).

En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), se proporciona un método para tratar animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que sufren de, o un método para prevenir que animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, sufran de una cualquiera de las enfermedades mencionadas aquí anteriormente, tales como cáncer, incluyendo cáncer de pulmón (especialmente cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal, tal como cáncer de colon, vejiga, rectal o de estómago, y carcinomas papilares (tales como cáncer de tiroides papilar), así como en cánceres de células escamosas de la cabeza y del cuello y en cánceres esofágicos, incluyendo cáncer orofaríngeo. 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), una forma de *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una estereoisomérica posible del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

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

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

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

Aunque es posible que el ingrediente activo sea administrado solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica.

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

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

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo usando métodos tales como los descritos en Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª 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 forma de sal de adición, como ingrediente 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 forma farmacéutica unitaria adecuada, preferiblemente para la administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como mediante inhalación, una pulverización nasal, colirios o mediante una crema, gel, champú o similares. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de administración, comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente que potencia la penetración y/o un agente humectable adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos los cuales no provocan ningún efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ayudar a preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo como un parche transdérmico, como una unción puntual o como una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma unitaria de dosificación por la facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma unitaria de dosificación, tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones aquí, se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharillas, cucharadas y similares, y múltiplos segregados de las mismas.

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

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Parte experimental

Al obtener los compuestos descritos en los ejemplos más abajo, se siguieron los siguientes protocolos experimentales excepto que se indique de otro modo. Excepto que se señale de otro modo, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a r.t. Cuando las disoluciones se "secaron", generalmente se secaron sobre un agente de secado tal como Na_2SO_4 o MgSO_4 . Cuando las mezclas, disoluciones y extractos se "concentraron", típicamente se concentraron en un evaporador giratorio a presión reducida.

Aquí a continuación, 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]-1H-benzotriazolío, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "PyBOP" significa hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxitripirrolidinilfosfonio, "EtOH" significa etanol, "DIPE" significa éter diisopropílico, "THF" significa tetrahidrofurano, "LCMS" significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas, "eq." significa equivalente, "t-BuOH" significa *t*-butanol, "HPLC" significa cromatografía de líquidos de altas prestaciones, "HOAc" ácido acético,

“anhídrido de BOC” significa dicarbonato de di-terc-butilo, “DMAP” significa *N,N*-dimetil-4-piridinamina, “DIAD” significa diazodicarboxilato de diisopropilo, “DMSO” significa dimetilsulfóxido, “CH₃CN” significa acetonitrilo, “r.t.” significa temperatura ambiente, “p.a.” significa proanálisis, “ac.” significa acuoso, “(Ph)₃P” significa trifenilfosfina y “Et₂O” significa éter dietílico.

- 5 Para algunos compuestos que se purificaron mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones de fase inversa (HPLC), el método usado se describe más abajo (indicado en el procedimiento del compuesto con método A de HPLC, método B de HPLC, método C de HPLC). Cuando sea necesario, estos métodos se pueden ajustar ligeramente por una persona experta en la técnica para obtener el resultado más óptimo para la separación.

Método A de HPLC

- 10 El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 µm, 250 g, I.D. 5 cm). Se usaron tres fases móviles (fase A: una disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O; fase B: CH₃OH; fase C: CH₃CN). En primer lugar, se mantuvo 75% de A y 25% de B con un caudal de 40 ml/min. durante 0,5 minutos. Después se aplicó un gradiente hasta 100% de B en 41 minutos con un caudal de 80 ml/min. Después se aplicó un gradiente hasta 100% de C en 20 minutos con un caudal de 80 ml/min., y se mantuvo durante 4 minutos.

Método B de HPLC

- 20 El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 µm, 250 g, I.D. 5 cm). Se usaron dos fases móviles (fase A: una disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O; fase B: CH₃CN). En primer lugar, se mantuvo 85% de A y 15% de B con un caudal de 40 ml/min. durante 0,5 minutos. Después se aplicó un gradiente hasta 10% de A y 90% de B en 41 minutos con un caudal de 80 ml/min. Después se aplicó un gradiente hasta 100% de C en 20 minutos con un caudal de 80 ml/min., y se mantuvo durante 4 minutos.

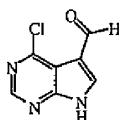
Método C de HPLC

- 25 El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 µm, 250 g, I.D. 5 cm). Se usaron tres fases móviles (fase A: una disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O; fase B: CH₃OH; fase C: CH₃CN). En primer lugar, se mantuvo 75% de A y 25% de B con un caudal de 40 ml/min. durante 0,5 minutos. Después se aplicó un gradiente hasta 50% de B y 50% de C en 41 minutos con un caudal de 80 ml/min. Después se aplicó un gradiente hasta 100% de C en 20 minutos con un caudal de 80 ml/min., y se mantuvo durante 4 minutos.

- 30 A. Preparación de los intermedios

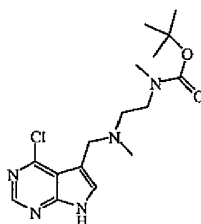
Ejemplo A1

a) Preparación del intermedio 1



- 35 Reacción en una atmósfera de N₂. Una mezcla de 5-bromo-4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (0,010 moles) en THF (65 ml; seco) se agitó a -78°C. Se añadió BuLi (0,022 moles; 2,5 M) gota a gota a -78°C. Después, la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C. Se añadió DMF (2 ml; seca) gota a gota a -78°C, y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 1 hora. Se añadió una disolución ac. de NH₄Cl (descomposición). Esta mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo (1,9 g) se agitó en DIPE, se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,420 g de intermedio 1.

- 40 b) Preparación del intermedio 2

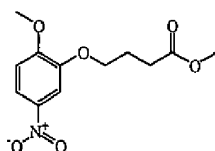


Una mezcla de éster 1,1-dimetiletilico del ácido *N*-(2-aminoetil)-*N*-metilcarbámico (1,044 g, 0,0060 moles) y NaBH(OAc)₃ (3,2 g, 0,015 moles) en DCM (50 ml) se agitó a r.t. Se añadió gota a gota una disolución de intermedio

- 5 1 (0,905 g, 0,0050 moles) en THF/DMF 1/1 (70 ml). La agitación se continuó durante 16 horas. Después se añadió más $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,2 g, 0,015 moles). Se añadió gota a gota formaldehído (2 ml; 40%) disuelto en THF (10 ml). La agitación se continuó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en H_2O , se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó sobre sílice (eluyente: $\text{DCM}/(\text{MeOH}/\text{NH}_3)$ 90/10. Rendimiento: 1,6 g de intermedio 2 (90,6%).

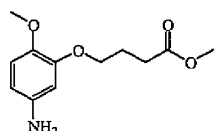
Ejemplo A2

a) Preparación del intermedio 3



- 10 Una mezcla de 2-metoxi-5-nitrofenol (0,001 moles), éster metílico del ácido 4-clorobutanoico (0,0013 moles) y Cs_2CO_3 (1,63 g) en DMF (30 ml) se agitó a r.t. Cuando se terminó la reacción, el disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre H_2O y tolueno (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,250 g de intermedio 3.

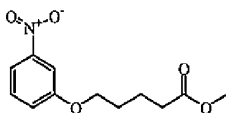
b) Preparación del intermedio 4



- 15 Una mezcla de intermedio 3 (0,0008 moles) en MeOH (40 ml) se hidrogenó con Pd/C al 10% (1 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (0,1 ml; 4% en DIPE). Tras la captación de H_2 (3 eq.), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. Rendimiento: 0,158 g de intermedio 4.

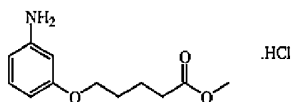
Ejemplo A3

a) Preparación del intermedio 5



- 20 Se disolvió 3-nitrofenol (5 g, 0,036 moles) en DMA (70 ml). Se añadió éster metílico del ácido 5-bromopentanoico (7,7 g, 0,0395 moles). Se añadió K_2CO_3 (5,5 g, 0,0395 moles) a la disolución agitada, y la mezcla se agitó toda la noche a 60°C. Tras la terminación de la reacción (monitorización mediante TLC), la mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El producto resultante se secó a alto vacío. Rendimiento: 9,3 g de intermedio 5 (usado como tal en la etapa de reacción siguiente).
- 25

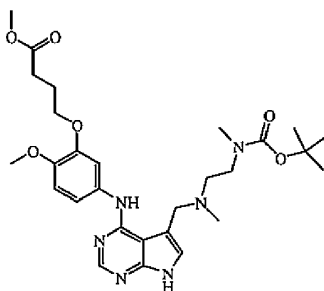
b) Preparación del intermedio 6



- 30 Se disolvió intermedio 5 (9,3 g., 0,036 moles) en EtOH (175 ml). Se añadió una disolución de tiofeno (4 ml; 2% en DIPE), seguido de adición de Pd/C al 10% como catalizador. Tras una purga con N_2 , se introdujo H_2 a través de una bolsa de gas. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 40 horas a r.t. El catalizador se separó por filtración sobre una almohadilla de Celite. Se añadió HCl en dioxano (13 ml; 4 N) al filtrado, y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió THF al residuo, y el sólido resultante se separó por filtración, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 7,0 g de intermedio 6 (.HCl).

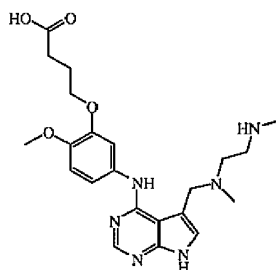
Ejemplo A4

a) Preparación del intermedio 7



En primer lugar, el intermedio 4 se convirtió en su sal de HCl. Una mezcla de intermedio 2 (0,00042 moles) y la sal de HCl del intermedio 4 (1,1 eq.; 0,00046 moles) en CH₃CN/2-propanol 3/1 (2 ml) y HCl/2-propanol (c.s.) se calentó durante 4 horas a 80°C. El disolvente se evaporó, y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó, produciendo intermedio 7.

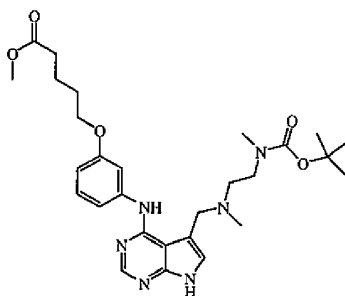
b) Preparación del intermedio 8



Una mezcla de intermedio 7 (máx. 0,00042 moles) y LiOH (3 eq.) se agitó en THF/H₂O 1/1 (5 ml) a r.t. durante 6 horas. Se añadió HOAc (c.s.) hasta pH = 6-7. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron, y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en TFA/DCM 1/1 (5 ml) durante 6 horas a r.t. El disolvente se evaporó. Rendimiento: intermedio 8 (usado en la etapa de reacción siguiente, sin purificación adicional).

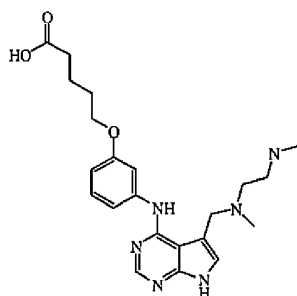
Ejemplo A5

a) Preparación del intermedio 9



Una mezcla de intermedio 2 (0,00042 moles) e intermedio 6 (1,1 eq.; 0,00046 moles) en CH₃CN/2-propanol (2 ml) y HCl/2-propanol (c.s.) se calentó durante 4 horas a 80°C. El disolvente se evaporó, y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: intermedio 9.

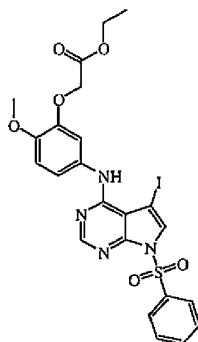
b) Preparación del intermedio 10



- 5 Una mezcla de intermedio 9 (máx. 0,00042 moles) y LiOH (3 eq.) se agitó en THF/H₂O 1/1 (5 ml) a r.t. durante 6 horas. Se añadió HOAc (c.s.) hasta pH 6-7. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron, y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en TFA/DCM 1/1 (5 ml) durante 6 horas a r.t. El disolvente se evaporó. Rendimiento: intermedio 10 (se usó en la etapa de reacción siguiente, sin purificación adicional).

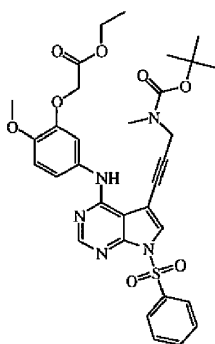
Ejemplo A6

a) Preparación del intermedio 11



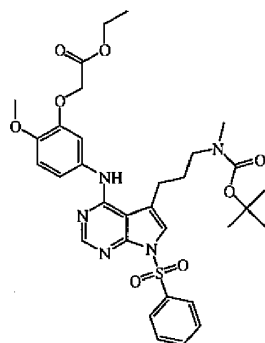
- 10 Una mezcla de 4-cloro-5-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (0,005 moles), éster etílico del ácido (5-amino-2-metoxifenoxi)acético (0,0055 moles) y HCl/dioxano (0,5 ml) en t-BuOH (100 ml) se agitó durante 40 horas a 80°C. La mezcla se purificó mediante HPLC. Se recogieron tres grupos de la fracción del producto, y el disolvente se evaporó. El grupo de la fracción de producto principal produjo 1,5 g de intermedio 11.

b) Preparación del intermedio 12



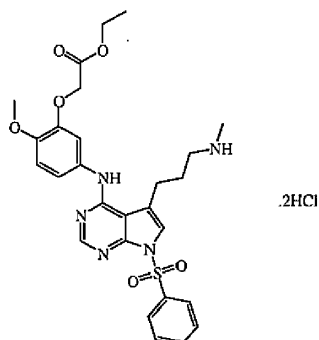
- 15 Una mezcla de intermedio 11 (0,0246 moles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0,00246 moles) y CuI (0,00246 moles) en Et₃N (250 ml) y DMA (250 ml) se agitó a r.t. Se añadió gota a gota una disolución de éster 1,1-dimetiletilico del ácido *N*-metil-*N*-2-propin-1-il-carbámico (0,0492 moles) en DMA (c.s.), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas a r.t. La mezcla se vertió en H₂O y se extrajo 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2x), se secaron, se filtraron, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexano desde 30/70 hasta 70/30). Las fracciones de producto deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE, se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 11,8 g de intermedio 12 (79,9%).
- 20

c) Preparación del intermedio 13



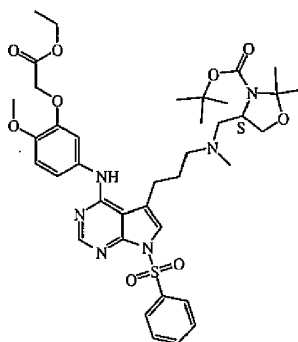
Una mezcla de intermedio 12 (0,019 moles) en THF (250 ml) se hidrogenó con níquel Raney (1 g) como catalizador. Tras la captación de H_2 (2 eq.), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. Rendimiento: 12,8 g de intermedio 13 (rendimiento cuantitativo; se usó en la etapa de reacción siguiente, sin purificación adicional).

5 d) Preparación del intermedio 14



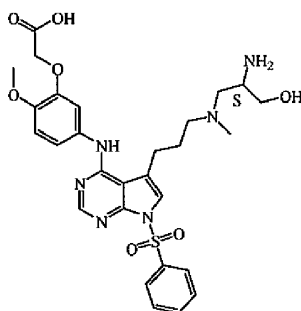
Una mezcla de intermedio 13 (0,019 moles) en EtOH (700 ml; p.a.) y HCl/dioxano (60 ml; 4 N) se agitó durante 4 días a r.t. y después durante 16 horas a 50°C. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 10,6 g de intermedio 14 (0,2 HCl; 89,5%).

10 e) Preparación del intermedio 15



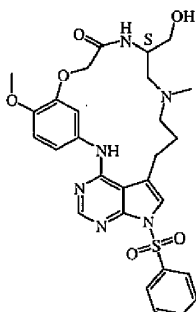
15 Una mezcla de intermedio 14 (0,001 moles) y Et_3N (0,0003 moles) en DCM (50 ml) se agitó a r.t. Se añadió $NaBH(OAc)_3$ (0,003 moles) en porciones. Se añadió éster 1,1-dimetiletilico del ácido 4R-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolidincarboxílico (0,0015 moles) en porciones. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a r.t. La mezcla se vertió en H_2O y después se alcalinizó con K_2CO_3 . Esta mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: intermedio 15 (rendimiento cuantitativo; se usó en la etapa de reacción siguiente, sin purificación adicional).

f) Preparación del intermedio 16



Una mezcla de intermedio 15 (0,001 moles) en dioxano (30 ml), H₂O (30 ml) y HCl (15 ml; 36%) se agitó durante 2 horas a 60°C. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. Se añadió CH₃CN y después se evaporó de nuevo (2x). Rendimiento: 0,458 g de intermedio 16 (76,6%; enantiómero S).

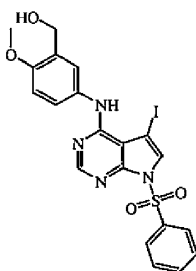
g) Preparación del intermedio 17



Una mezcla de PyBOP (2,600 g) y Et₃N (0,300 g) en DMF (50 ml) se agitó a r.t. en una atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota una disolución de intermedio 16 (0,00076 moles) en DMF (50 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante una hora a r.t. Se añadió H₂O (descomposición). El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó, produciendo intermedio 17 (enantiómero S).

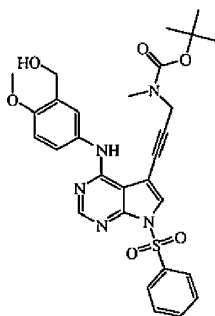
Ejemplo A7

a) Preparación del intermedio 18



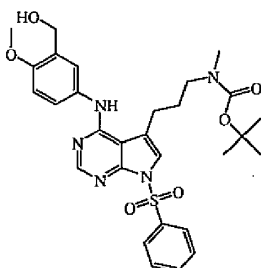
Una mezcla de 4-cloro-5-yodo-7-(fenilsulfonyl)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (0,005 moles), 5-amino-2-metoxibencenometanol (0,0051 moles) y HCl/dioxano (0,5 ml; 1 N) en t-BuOH (100 ml) se agitó durante 3 días a 80°C. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en H₂O. Esta mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,85 g de intermedio 18 (69%).

b) Preparación del intermedio 19



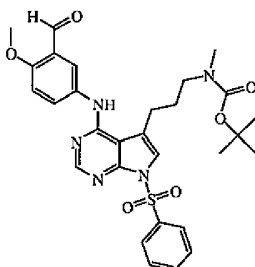
Mezcla de reacción (I): Una mezcla de intermedio 18 (0,0003 moles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0,00006 moles) y CuI (0,00006 moles) en Et₃N (5 ml) y DMA (5 ml) se agitó a r.t. Se añadió gota a gota una disolución de éster 1,1-dimetiletilico del ácido *N*-metil-*N*-2-propin-1-il-carbámico (0,00075 moles) en DMA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a r.t. Mezcla de reacción (II): Una mezcla de A (0,003 moles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0,0006 moles) y CuI (0,0006 moles) en Et₃N (50 ml) y DMA (50 ml) se agitó a r.t. Se añadió gota a gota una disolución de éster 1,1-dimetiletilico del ácido *N*-metil-*N*-2-propin-1-il-carbámico (0,0075 moles) en DMA (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a r.t. Las mezclas de reacción (I) y (II) se combinaron y la mezcla combinada se vertió en H₂O. Esta mezcla se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica separada se lavó con H₂O (3x), se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en H₂O, y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,7 g de intermedio 19 (35,7%).

c) Preparación del intermedio 20



Una mezcla de intermedio 19 (0,0012 moles) en THF (50 ml) se hidrogenó con níquel Raney (cantidad catalítica) como catalizador. Tras la captación de H₂ (2 eq.), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. Rendimiento: 0,7 g de intermedio 20 (rendimiento cuantitativo; se usó en la etapa de reacción siguiente, sin purificación adicional).

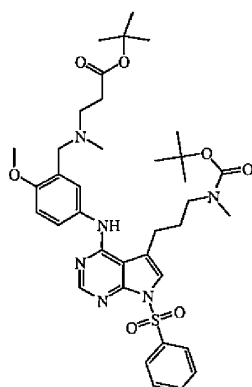
d) Preparación del intermedio 21



Una mezcla de intermedio 20 (0,0012 moles) y MnO₂ (7 g; activado) en THF (100 ml) se agitó durante 2 horas a r.t. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. Rendimiento: 0,550 g de intermedio 21 (78,6%).

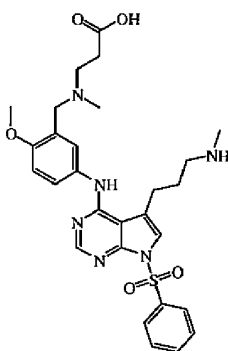
Ejemplo A8

a) Preparación del intermedio 22



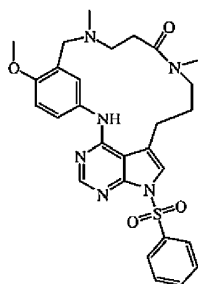
- 5 Una mezcla de intermedio 21 (0,001 moles), hidrocloreto del éster 1,1-dimetiletilico de *N*-metil-β-alanina (0,001 moles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,003 moles) en DCM (50 ml) y Et_3N (0,2 g) se agitó toda la noche a r.t. Se añadió más hidrocloreto del éster 1,1-dimetiletilico de *N*-metil-β-alanina (0,0005 moles), y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a r.t. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{DCM}/(\text{MeOH}/\text{NH}_3)$ 95/5). Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,950 g de intermedio 22 (oil).

b) Preparación del intermedio 23



- 10 Una mezcla de intermedio 22 (0,001 moles) en dioxano (20 ml), H_2O (20 ml) y HCl (20 ml; 36%) se agitó durante una hora a 60°C. El disolvente se evaporó. Se añadió CH_3CN , y después se evaporó de nuevo (3x), produciendo intermedio 23 (rendimiento cuantitativo; se usó en la etapa de reacción siguiente, sin purificación adicional).

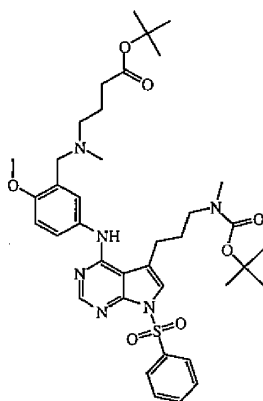
c) Preparación del intermedio 24



- 15 Una mezcla de PyBOP (0,005 moles) y Et_3N (0,010 moles) en DMF (50 ml) se agitó a r.t. en una atmósfera de N_2 . Se añadió gota a gota una disolución de intermedio 23 (0,001 moles) en DMF (50 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a r.t. Se añadió H_2O . El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,106 g de intermedio 24.

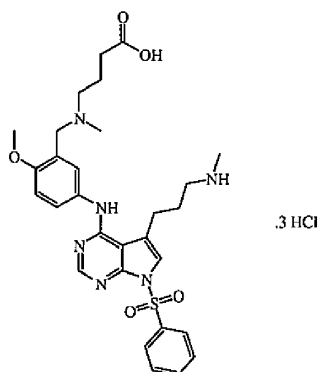
Ejemplo A9

- 20 a) Preparación del intermedio 25



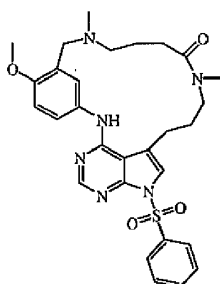
5 Una mezcla de intermedio 21 (0,00024 moles), sal del ácido clorhídrico del éster 1,1-dimetiletilico del ácido 4-(metilamino)-butanoico (0,00036 moles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,00072 moles) en DCM (10 ml) y Et_3N (0,036 g) se agitó durante 16 horas a r.t. La mezcla de reacción se vertió en H_2O , y esta mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,075 g de intermedio 25.

b) Preparación del intermedio 26



10 Una mezcla de intermedio 25 (0,0001 moles) en dioxano (20 ml), H_2O (20 ml) y HCl (10 ml; 36%) se agitó durante una hora a 60°C . El disolvente se evaporó. Se añadió CH_3CN y se evaporó de nuevo (3x). Rendimiento: intermedio 26 como forma de sal del ácido clorhídrico (0,3 HCl) (rendimiento cuantitativo; se usó en la etapa de reacción siguiente, sin purificación adicional).

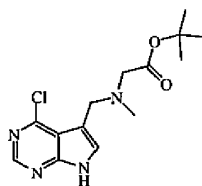
c) Preparación del intermedio 27



15 Una mezcla de PyBOP (0,0005 moles) y Et_3N (0,0010 moles) en DMF (20 ml) se agitó a r.t. en una atmósfera de N_2 . Se añadió gota a gota una disolución de intermedio 26 (0,0001 moles) en DMF (20 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante una hora a r.t. Se añadió H_2O (descomposición). El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,044 g de intermedio 27.

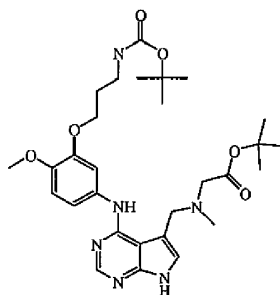
20 **Ejemplo A10**

a) Preparación del intermedio 29



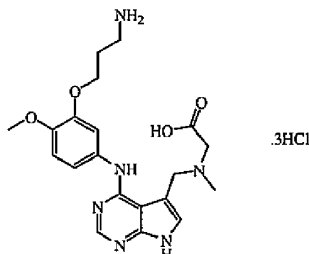
Una mezcla de hidrocloreto del éster 1,1-dimetiletilico de glicina (0,0056 moles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,535 g) en DCM (55 ml) y Et_3N (0,84 g) se agitó a r.t. Se añadió gota a gota una disolución de intermedio 1 (0,0056 moles) en THF (22 ml) y DMF (22 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. Se añadieron formaldehído (2 ml) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. La mezcla de reacción se agitó toda la noche. La mezcla se vertió en H_2O , se alcalinizó con K_2CO_3 y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,857 g de intermedio 29 (49%).

b) Preparación del intermedio 30



Una mezcla de intermedio 29 (0,00032 moles), éster 1,1-dimetiletilico del ácido [3-(5-amino-2-metoxifenoxi)propil]-carbámico (0,000358 moles) y HCl /dioxano (5 gotas; 4 N) en CH_3CN (2 ml) se agitó durante 3 horas a 75°C . El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,097 g de intermedio 30 (53,2%).

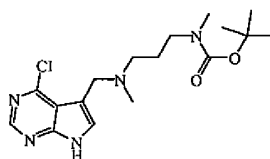
c) Preparación del intermedio 31



Una mezcla de intermedio 30 (0,00017 moles) en dioxano (10 ml), H_2O (10 ml) y HCl (5 ml; 36%) se agitó durante una hora a 60°C . El disolvente se evaporó. Se añadió CH_3CN , y después se evaporó de nuevo (3 x). El residuo se secó (vacío, 50°C , 16 horas). Rendimiento: intermedio 31 como una sal de HCl (0,3 HCl) (rendimiento cuantitativo; se usó en la etapa de reacción siguiente, sin purificación adicional).

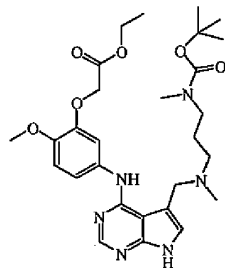
Ejemplo A11

a) Preparación del intermedio 32



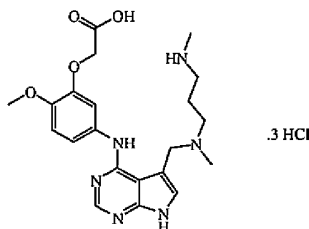
Una mezcla de intermedio 1 (0,008 moles) en DCM (100 ml) y THF (100 ml) se agitó a r.t. Se añadió en porciones $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,024 moles). Se añadió gota a gota una disolución de éster 1,1-dimetiletilico del ácido metil[3-(metilamino)propil]carbámico (0,008 moles) en DCM (c.s.). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a r.t. La mezcla se purificó mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en H_2O , y después se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,800 g de intermedio 32.

b) Preparación del intermedio 33



5 Una mezcla de intermedio 32 (0,00027 moles), éster etílico del ácido (5-amino-2-metoxifenoxi)acético (0,0003 moles) y HCl/2-propanol (3 gotas) en CH₃CN (2 ml) se agitó durante 3 horas a 80°C. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,059 g de intermedio 33 (39,3%).

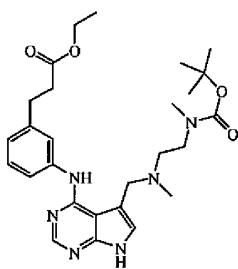
c) Preparación del intermedio 34



10 Una mezcla de intermedio 33 (0,00010 moles) en dioxano (10 ml), H₂O (10 ml) y HCl (5 ml; 36%) se agitó durante 2 horas a 60°C. El disolvente se evaporó. Se añadió CH₃CN, y después se evaporó de nuevo (3x). Rendimiento: intermedio 34 como una sal de HCl (0,3 HCl) (rendimiento cuantitativo; se usó en la etapa de reacción siguiente, sin purificación adicional).

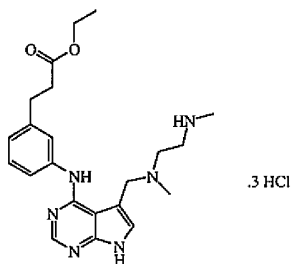
Ejemplo A12

a) Preparación del intermedio 35



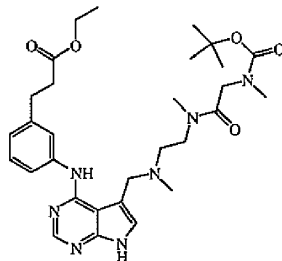
15 (Mezcla de reacción I): Una mezcla de intermedio 2 (0,00026 moles) e hidrocloreuro del éster etílico del ácido 3-amino-bencenopropanoico (0,00026 moles) en CH₃CN (5 ml) se agitó durante 3 horas a 80°C. (Mezcla de reacción II): Una mezcla de intermedio 2 (0,00052 moles) e hidrocloreuro del éster etílico del ácido 3-amino-bencenopropanoico (0,00052 moles) en CH₃CN (10 ml) se agitó durante 5 horas a 80°C. La mezcla de reacción (I) y (II) se combinaron. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Rendimiento: 0,217 g de intermedio 35 (54,6%).

b) Preparación del intermedio 36



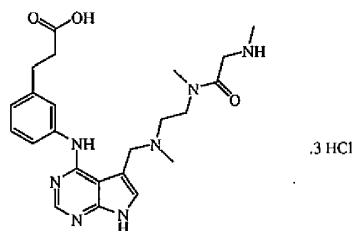
Una mezcla de intermedio 35 (0,00025 moles) en EtOH (20 ml; p.a.) y HCl/2-propanol (5 ml) se agitó durante 32 horas a 25°C. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,099 g de intermedio 36 como una sal de HCl (0,3 HCl) (96,6%).

c) Preparación del intermedio 37



Reacción en una atmósfera de N₂. Una mezcla de intermedio 36 (0,00019 moles) y PyBOP (0,00038 moles) y Et₃N (0,0019 moles) en DMF (10 ml) se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. Se añadió gota a gota una disolución de N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-N-metilglicina (0,00019 moles) en Et₃N (10 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos a r.t. La mezcla se descompuso con H₂O. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,052 g de intermedio 37 (47,1%).

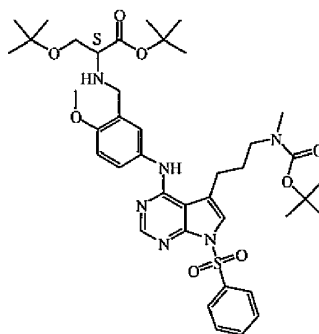
d) Preparación del intermedio 38



Una mezcla de intermedio 37 (0,00009 moles) en dioxano (10 ml), H₂O (10 ml) y HCl/2-propanol (5 ml) se agitó durante 2 horas a 60°C. El disolvente se evaporó. Se añadió CH₃CN, y después se evaporó de nuevo (3 x). El residuo se secó (vacío, 50°C, 3 horas). Rendimiento: intermedio 38 como una sal de HCl (0,3 HCl) (rendimiento cuantitativo; se usó en la etapa de reacción siguiente, sin purificación adicional).

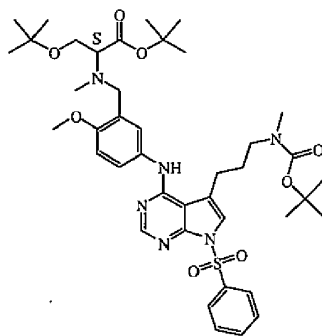
Ejemplo A13

a) Preparación del intermedio 39



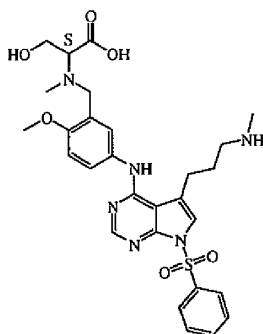
Una mezcla de intermedio 21 (0,001 moles), hidrocloreto del éster 1,1-dimetiletilico de O-(1,1-dimetiletil)-L-serina (0,0015 moles), Et₃N (0,002 moles) y NaBH(OAc)₃ (0,003 moles) en DCM (50 ml) se agitó durante 16 horas a r.t. Se añadieron hidrocloreto del éster 1,1-dimetiletilico de O-(1,1-dimetiletil)-L-Serina (0,00075 moles) y NaBH(OAc)₃ (0,0015 moles) extra, y la mezcla se agitó toda la noche a r.t. Después, la mezcla se vertió en H₂O. Esta mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: intermedio 39 (enantiómero S) (bruto; se usó en la etapa de reacción siguiente, sin purificación adicional).

b) Preparación del intermedio 40



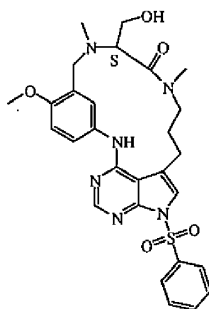
Una mezcla de intermedio 39 (máx. 0,001 moles), formaldehído (5 ml; 40%) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,003 moles) en THF (50 ml) se agitó durante 16 horas a r.t. La mezcla se vertió en H_2O . Esta mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: intermedio 40 (enantiómero S) (bruto, se usó en la etapa de reacción siguiente, sin purificación adicional).

c) Preparación del intermedio 41



Una mezcla de intermedio 40 (máx. 0,001 moles) en H_2O (30 ml), dioxano (30 ml) y HCl (15 ml; 36%) se agitó durante 6 horas a 60°C . El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 μm , 250 g, I.D. 5 cm). Las fases móviles mencionadas se usaron para aplicar un gradiente (fase A: disolución al 0,25% de NH_4HCO_3 en H_2O ; fase B: CH_3OH (opcional); fase C: CH_3CN). Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,185 g de intermedio 41 (enantiómero S).

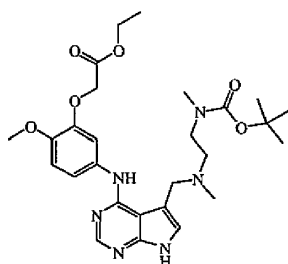
d) Preparación del intermedio 42



Reacción en una atmósfera de N_2 . Una mezcla de PyBOP (0,00160 moles) y Et_3N (0,00160 moles) en DMF (25 ml; p.a.) se agitó a r.t. Se añadió gota a gota una disolución de intermedio 41 (0,000317 moles) en DMF (25 ml; p.a.). La mezcla de reacción resultante se agitó durante una hora. El disolvente se evaporó. Rendimiento: intermedio 42 (enantiómero S) (rendimiento cuantitativo; se usó en la etapa de reacción siguiente, sin purificación adicional).

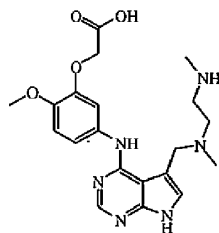
Ejemplo A14

a) Preparación del intermedio 43



Una mezcla de intermedio 2 (1,6 g, 0,0045 moles) y éster etílico del ácido (5-amino-2-metoxifenoxi)acético (1,237 g, 0,0055 moles) en t-BuOH (35 ml) y HCl/dioxano (2 ml; 4 N) se agitó a 75°C durante 5 horas. La mezcla de reacción con intermedio 43 se usó como tal en la etapa siguiente.

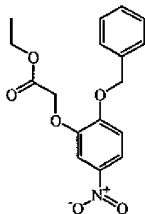
5 b) Preparación del intermedio 44



Una mezcla de intermedio 43 (0,0045 moles; mezcla bruta procedente de la etapa de reacción anterior), t-BuOH (35 ml), H₂O (35 ml) y HCl/dioxano (17,5 ml; 4 N) se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante el método B de HPLC. Rendimiento: 0,69 g de intermedio 44 (37%).

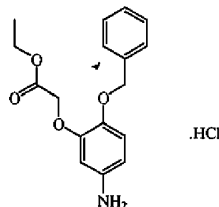
10 **Ejemplo A15**

a) Preparación del intermedio 45



15 Se añadieron éster etílico del ácido 2-bromoacético (15 g, 0,0897 moles) y después K₂CO₃ (25 g, 0,0179 moles) a una disolución de 2-(benziloxy)-5-nitro-fenol (22 g, 0,0897 moles) en DMF (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 12 horas. Se añadieron H₂O y éter. La capa orgánica separada se lavó con una disolución ac. de K₂CO₃ (10%) y con salmuera, y después se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: éter de petróleo/DCM 15:1). Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 15 g de intermedio 45 (51%).

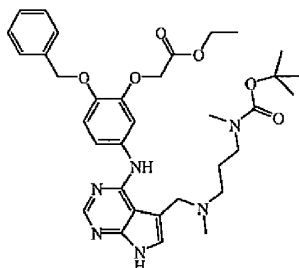
b) Preparación del intermedio 46



20 Se añadió NH₄Cl (2,1 g, 0,0398 moles) en H₂O (100 ml) a una disolución de intermedio 45 (11 g, 0,0332 moles) y Fe (9,3 g, 0,1660 moles) en THF (200 ml), y se agitó durante 25 horas a 85°C. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta r.t. y se filtró a través de Celite. El disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc y una disolución ac. de Na₂CO₃ (2 M). La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se acidificó con HCl en dioxano, y el precipitado se separó por filtración. El producto se disolvió en H₂O (200 ml) y después se extrajo con éter. La capa ac. se liofilizó para obtener el residuo. Rendimiento: 10 g de intermedio 46 (HCl; 91%).

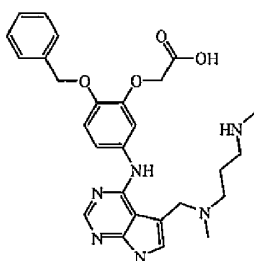
Ejemplo A16

a) Preparación del intermedio 47



- 5 Una mezcla de intermedio 32 (0,400 g, 0,0011 moles), intermedio 46 (0,432 g, 0,0013 moles), t-BuOH (8 ml) y HCl/1,4-dioxano (0,4 ml; 4 N) se agitó durante 5 horas a 75°C. La mezcla de reacción con intermedio 47 se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

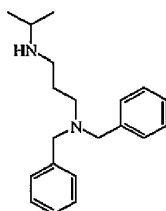
b) Preparación del intermedio 48



- 10 Una mezcla de intermedio 47 (0,0011 moles; mezcla bruta procedente de la etapa de reacción anterior), t-BuOH (8 ml), H₂O (8 ml) y HCl (4 ml; 36%) se agitó durante 2 horas a 60°C. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante el método B de HPLC. Rendimiento: 0,045 g de intermedio 48 (8,2%).

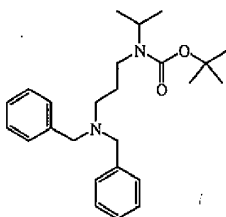
Ejemplo A17

a) Preparación del intermedio 49



- 15 Se suspendió Pd/C al 10% (2 g) en MeOH (125 ml) bajo un caudal de N₂. Se añadió una disolución de tiofeno (1 ml; 4% en DIPE). Se añadieron *N,N*-bis(fenilmetil)-1,3-propanodiamina (20 g, 0,0790 moles) y acetona (13,8 g, 0,2370 moles) en MeOH (125 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ hasta que se absorbió 1 eq. de H₂. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre Dicalite, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: intermedio 49 (97,0%).

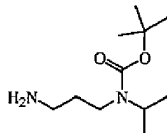
- 20 b) Preparación del intermedio 50



- 25 Se disolvió Intermedio 49 (22,6 g, 0,0760 moles) en DCM (225 ml) y se agitó. Se añadió DMAP (cantidad catalítica). Se disolvió anhídrido de BOC (17,5 g, 0,0800 moles) en DCM (75 ml) y se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a r.t. (desprendimiento de CO₂ gaseoso). Cuando se terminó la reacción, el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 92/8). Se

recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó y se coevaporó con tolueno. Rendimiento: 27,9 g de intermedio 50 (92,6%).

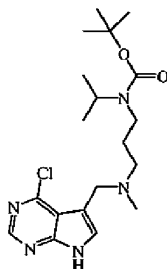
c) Preparación del intermedio 51



- 5 Se suspendió Pd/C al 10% (2,5 g) en MeOH (125 ml). Se añadió intermedio 50 (27,8 g, 0,0700 moles) en MeOH (125 ml) (bajo un caudal de N₂). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 2 eq. de H₂. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre Dicalite, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 14,3 g de intermedio 51 (94,3%).

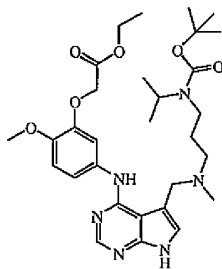
Ejemplo A18

- 10 a) Preparación del intermedio 52



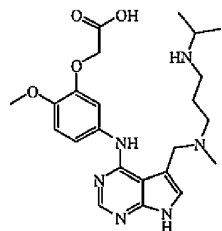
- 15 Una mezcla de intermedio 51 (1,30 g, 0,0060 moles), NaBH(OAc)₃ (3,2 g, 0,0150 moles) y DCM se agitó a r.t. Se añadió gota a gota intermedio 1 (0,905 g, 0,0050 moles) disuelto en THF/DMF 1/1 (70 ml). La agitación se continuó durante 16 horas. Se añadió otra porción de NaBH(OAc)₃ (3,2 g, 0,0150 moles). Se añadió gota a gota formaldehído (2 ml; 40%) disuelto en THF (10 ml). La agitación se continuó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en H₂O, se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyente: DCM/(MeOH/NH₃) 90/10). Rendimiento: 1,8 g de intermedio 52 (91%).

b) Preparación del intermedio 53



- 20 Una mezcla de intermedio 52 (1,8 g, 0,0045 moles), éster etílico del ácido (5-amino-2-metoxifenoxi)acético, t-BuOH (35 ml) y HCl/dioxano (2 ml; 4 N) se agitó durante 5 horas a 75°C. La mezcla de reacción con intermedio 53 se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

c) Preparación del intermedio 54

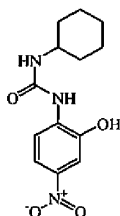


25

Una mezcla de intermedio 53 (0,0045 moles; mezcla de reacción bruta procedente de la etapa de reacción anterior), t-BuOH (35 ml), H₂O (35 ml) y HCl (17,5 ml; 36%) se agitó durante 2 horas a 60°C. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purificó sobre HPLC. Rendimiento: 0,714 g de intermedio 54 (34,8%).

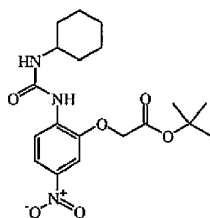
Ejemplo A19

5 a) Preparación del intermedio 55



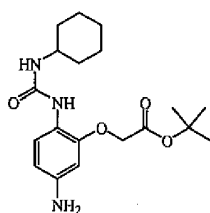
Una mezcla de 2-amino-5-nitrofenol (7,7 g, 0,05 moles), isocianatociclohexano (6,3 g, 0,05 moles) y THF (100 ml) se agitó durante 16 horas a r.t. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE, se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 13,44 g de intermedio 55 (96,2%).

10 b) Preparación del intermedio 56



15 Una mezcla de intermedio 55 (13,4 g, 0,0480 moles), éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-bromoacético (10,3 g, 0,0530 moles), K₂CO₃ (8 g, 0,0580 moles) y DMF (130 ml) se agitó a r.t. durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica se lavó con H₂O (2x), se filtró sobre Dicalite, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE, y el sólido se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 9,2 g de intermedio 56 (LCMS 99%). (Se puede obtener más intermedio 56, pero impuro, mediante evaporación del disolvente (DIPE) del filtrado y agitando el residuo en DIPE de nuevo. Tras filtrar y secar el sólido, se obtuvieron 6,3 g de intermedio 56 menos puro (LCMS 91%). Rendimiento total: 82,1%)

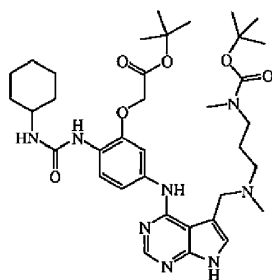
c) Preparación del intermedio 57



20 Se suspendió Pd/C al 10% (1,5 g) en THF (75 ml). Bajo un caudal de N₂, se añadió una disolución de tiofeno (1 ml; 4% en DIPE). Después, se añadió intermedio 56 (5 g, 0,0127 moles) en THF (75 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 3 eq. de H₂ (3 eq.). El catalizador se eliminó mediante filtración sobre Dicalite, y el disolvente se evaporó, produciendo 5,2 g del producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC. Rendimiento: 3,3 g de intermedio 57 (71,5%; LC-MS 98%).

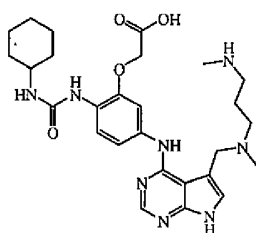
Ejemplo A20

a) Preparación del intermedio 58



Una mezcla de intermedio 32 (0,700 g, 0,0019 moles) e intermedio 57 (0,889 g, 0,0025 moles) en t-BuOH (14 ml) y HCl/1,4-dioxano (0,7 ml; 4 N) se agitó durante 5 horas a 75°C. La mezcla de reacción con intermedio 58 se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

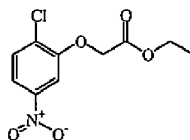
5 b) Preparación del intermedio 59



10 Una mezcla de intermedio 58 (0,0019 moles; mezcla bruta procedente de la etapa de reacción anterior) en H₂O (14 ml) y HCl (7 ml; 36%) se agitó durante 2 horas a 60°C. La mezcla se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante el método B de HPLC. Las fracciones puras se recogieron, se evaporaron hasta sequedad y se coevaporaron 3 veces con CH₃CN. Rendimiento: 0,380 g de intermedio 59 (38%).

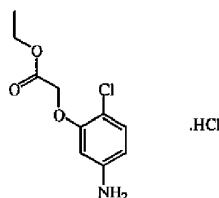
Ejemplo A21

a) Preparación del intermedio 67



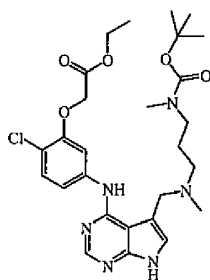
15 Se suspendieron 2-cloro-5-nitrofenol (10,0 g, 0,058 moles), éster etílico del ácido bromoacético (9,7 g, 0,058 moles) y K₂CO₃ (16,0 g, 0,116 moles) en DMF (150 ml). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a r.t. Se añadieron H₂O (200 ml) y Et₂O (200 ml). La capa orgánica se lavó con K₂CO₃ al 10% y con salmuera saturada, y después se secó (Na₂SO₄). La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se suspendió en éter de petróleo (100 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío para dar 11,0 g de intermedio 67 (73%).

b) Preparación del intermedio 60



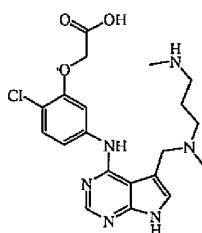
20 Se suspendieron intermedio 67 (11,0 g, 0,042 moles) y níquel Raney (2,2 g) en THF (350 ml) y se hidrogenaron (en una atmósfera de H₂) durante 2 horas. Después, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en HCl 4 N/dioxano (35 ml). Después, se añadió Et₂O (100 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío para dar 7,0 g de intermedio 60 (.HCl; 62%).

25 c) Preparación del intermedio 61



Una mezcla de intermedio 32 (3 g, 0,0080 moles), intermedio 60 (2,1 g, 0,0080 moles), t-BuOH (60 ml) y HCl/dioxano (3 ml; 4 N) se agitó durante 6 horas a 75°C. La mezcla de reacción con intermedio 61 se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

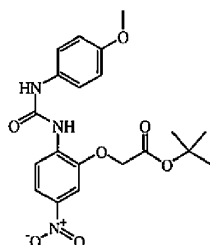
5 d) Preparación del intermedio 62



Una mezcla de intermedio 61 (0,0080 moles; mezcla de reacción bruta procedente de la etapa de reacción anterior), H₂O (60 ml) y HCl (30 ml; 36%) se agitó durante 2 horas a 60°C. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante el método B de HPLC. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad y se evaporaron 2 veces con CH₃CN. Rendimiento: 0,340 g de intermedio 62. El residuo se secó a vacío a 50°C durante 16 horas.

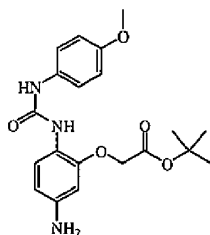
Ejemplo A22

a) Preparación del intermedio 63



15 Una mezcla de *N*-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-*N'*-(4-metoxifenil)urea (3,85 g, 0,0127 moles), éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-bromoacético (2,73 g, 0,0140 moles) y K₂CO₃ (2,11 g, 0,0152 moles) en DMF (40 ml) se agitó a r.t. La mezcla de reacción se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica se lavó con H₂O (1x). La capa de EtOAc se secó (MgSO₄) y se filtró. El disolvente se evaporó. El producto bruto (6,18 g) se purificó sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 25%/hexano). Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. 20 Rendimiento: 4,99 g de intermedio 63 (94,1%).

b) Preparación del intermedio 64

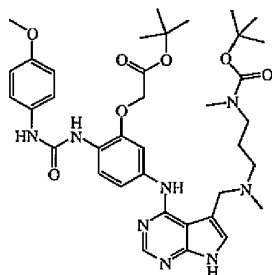


25 Se suspendió Pd/C al 10% (1 g) en THF (c.s.) bajo un caudal de N₂. Se añadió una disolución de tiofeno (1 ml; 4% en DIPE). Se añadió intermedio 63 (5,0 g, 0,0120 moles) en THF (c.s.). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 3 eq. de H₂. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre Dicalite, y el disolvente se evaporó. El producto bruto (5,5 g) se purificó mediante HPLC. Se recogieron las fracciones

deseadas, y el disolvente se evaporó, produciendo 2,6 g de residuo. Este residuo se agitó en DIPE y se separó por filtración. Rendimiento: 2,32 g de intermedio 64 (49,9%).

Ejemplo A23

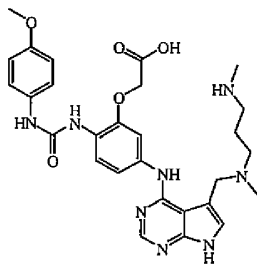
a) Preparación del intermedio 65



5

Se agitaron intermedio 32 (0,700 g, 0,0019 moles) e intermedio 64 (0,950 g, 0,0025 moles) en t-BuOH (14 ml) y HCl/1,4-dioxano (0,7 ml; 4 N) a 75°C durante 5 horas. La mezcla de reacción con intermedio 65 se usó como tal en la etapa siguiente.

b) Preparación del intermedio 66

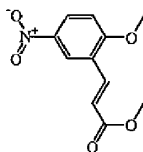


10

Una mezcla de intermedio 65 (0,0019 moles; mezcla de reacción bruta procedente de la etapa de reacción anterior), t-BuOH (14 ml), H₂O (14 ml) y HCl (7 ml; 36%) se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante el método B de HPLC. Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,285 g de intermedio 66.

15 Ejemplo A24

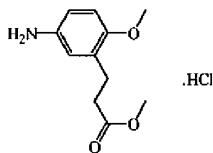
a) Preparación del intermedio 68



20

Una mezcla de 2-metoxi-5-nitrobenzaldehído (0,058 moles) en DCM (200 ml) se agitó a r.t. Se añadió en porciones éster metílico del ácido 2-(trifenilfosforaniliden)acético (0,058 moles). La mezcla de reacción se agitó a r.t. Se añadió más éster metílico del ácido 2-(trifenilfosforaniliden)acético (6 g), y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a r.t. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 99/1). Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 9,7 g de intermedio 68.

b) Preparación del intermedio 69

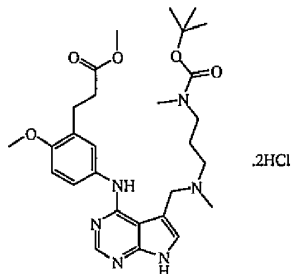


25

Una mezcla de intermedio 68 (0,041 moles) en THF (250 ml) se hidrogenó con níquel Raney como catalizador. Tras la captación de H₂ (4 eq.), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se recogió en 2-propanona y se trató con HCl 4 N/dioxano. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE, se separó por

filtración y se secó, y después se recogió en MeOH (150 ml). Esta mezcla se trató con HCl 4 N/dioxano. La mezcla se agitó durante 3 horas a 65°C. La mezcla se enfrió, y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 7,6 g de intermedio 69 (.HCl).

c) Preparación del intermedio 70

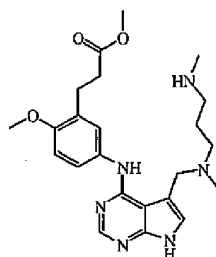


5

Una mezcla de intermedio 32 (0,001 moles) e intermedio 69 (0,001 moles) en CH₃CN (3 ml) con HCl/dioxano (0,1 ml) se agitó durante 4 horas a 80°C. La mezcla se enfrió. El disolvente se evaporó para dar un residuo (I). La reacción se repitió, sin la adición del ácido. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 80°C. La mezcla se enfrió. El disolvente se evaporó para dar un residuo (II). Los residuos (I) y (II) se combinaron para dar intermedio 70 (0,2 HCl) (se usó en la etapa de reacción siguiente sin purificación adicional).

10

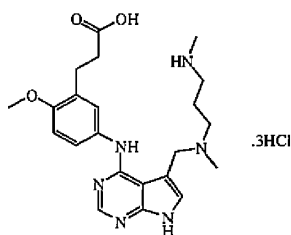
d) Preparación del intermedio 71



Una mezcla de intermedio bruto 70 (máx. 0,002 moles) en MeOH (60 ml) y HCl/dioxano (20 ml) se agitó durante una hora a 60°C. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Las fracciones de producto se recogieron y se trataron. Rendimiento: intermedio 71 (se usó en la etapa de reacción siguiente sin purificación adicional).

15

e) Preparación del intermedio 72

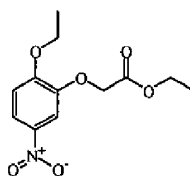


Una mezcla de intermedio bruto 71 (máx. 0,002 moles) en dioxano (20 ml), H₂O (20 ml) y HCl (10 ml; 36%) se agitó durante 2 horas a 60°C. El disolvente se evaporó. Se añadió CH₃CN (3 x) y se evaporó cada vez. Rendimiento: 0,184 g de intermedio 72 (0,3 HCl) (se usó en la etapa de reacción siguiente sin purificación adicional).

20

Ejemplo A25

a) Preparación del intermedio 73

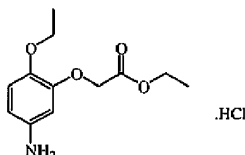


Se añadió K₂CO₃ (32 g, 0,2292 moles) a una disolución de 2-etoxi-5-nitrofenol (21 g, 0,1146 moles) y éster etílico del ácido 2-bromoacético (19 g, 0,1146 moles) en DMF (400 ml), y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 12

25

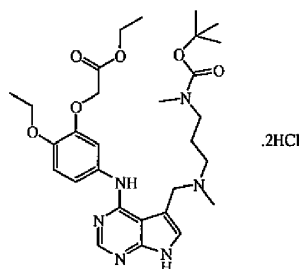
horas. La mezcla de reacción se extrajo con H₂O y éter. La capa orgánica separada se lavó con una disolución ac. de K₂CO₃ (10%), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 8/1). Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 13 g de intermedio 73 (42%).

5 b) Preparación del intermedio 74



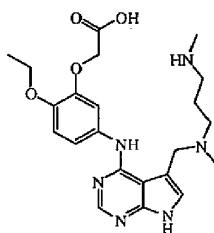
Una disolución de NH_4Cl (2,9 g, 0,0535 moles) en H_2O (100 ml) se añadió a una disolución de intermedio 73 (12 g, 0,0446 moles) y Fe (12,5 g, 0,2230 moles) en THF (200 ml) y se agitó a 85°C durante 150 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta r.t., se filtró sobre Celite, y el disolvente del filtrado se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc y una disolución ac. de Na_2CO_3 (2 M). La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente del filtrado se evaporó. El residuo se acidificó con HCl en dioxano. Rendimiento: 10 g de intermedio 74 (81%; $\cdot\text{HCl}$).

c) Preparación del intermedio 75



15 Una mezcla de intermedio 32 (0,40 g, 0,0011 moles) e intermedio 74 (0,352 g, 0,0013 moles) en t-BuOH (8 ml) y HCl 4 N/1,4-dioxano (0,4 ml) se agitó a 75°C durante 5 horas. La mezcla de reacción que contenía intermedio 75 (0,2 HCl) se usó como tal en la etapa siguiente.

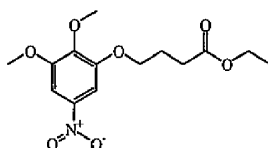
d) Preparación del intermedio 76



20 Una mezcla de intermedio 75 (bruto; aproximadamente 0,0011 moles) en t-BuOH (8 ml), H₂O (8 ml) y HCl (4 ml; 36%) se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante el método B de HPLC. Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,210 g de intermedio 76 (44%).

Ejemplo A26

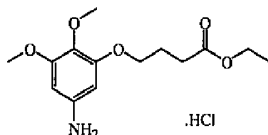
25 a) Preparación del intermedio 77



Se disolvió 2,3-dimetoxi-5-nitrofenol (0,0182 moles) en CH₃CN (55 ml). Después se añadió éster etílico del ácido 4-bromobutanoico (0,0219 moles), seguido de la adición de K₂CO₃ (0,0273 moles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a 80°C. El sólido se separó por filtración y se lavó con CH₃CN. Se añadió EtOAc (50 ml), y la mezcla se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante

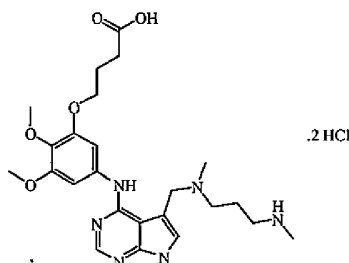
cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, usando como eluyentes una mezcla de hexanos:EtOAc (relaciones: 30:1 - 25:1 - 20:1 - 15:1 - 10:1). Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. El producto se secó (vacío, r.t.) produciendo un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 2,50 g de intermedio 77 (44%).

b) Preparación del intermedio 78



Se disolvió intermedio 77 (0,0080 moles) en THF (30 ml). Después, se añadió Pt/C al 5% (0,50 g), y la mezcla se agitó a r.t. en una atmósfera de H₂ durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y la Celite se lavó con THF. El filtrado se evaporó a presión reducida. El producto se secó (vacío, r.t.) produciendo 2,25 g de un aceite marrón. La sal de hidrocloreto se obtuvo purgando HCl gaseoso en una disolución de la anilina en Et₂O. Rendimiento: 2,20 g de intermedio 78 (.HCl).

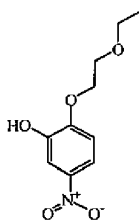
c) Preparación del intermedio 79



Se disolvió intermedio 32 (0,0019 moles) en una mezcla de CH₃CN (4 ml) y 2-propanol (2 ml). Después, se añadió intermedio 78 (0,0023 moles), seguido de la adición de HCl en 1,4-dioxano (1 ml; 4 N). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se secó (vacío, r.t.) produciendo intermedio 79 (0,2 HCl) como una espuma marrón que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

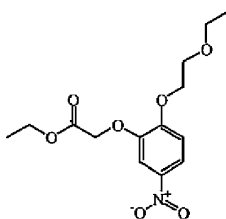
Ejemplo A27

a) Preparación del intermedio 80



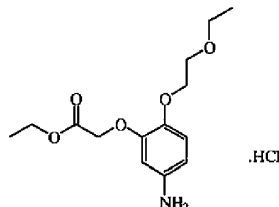
Se añadió Na (5,2 g, 0,226 moles) en porciones a 2-etoxietanol (90 ml). Esta mezcla se agitó durante 1 hora bajo una atmósfera de N₂ a r.t. Subsiguientemente, se añadieron 1,2-(metilendioxi)-4-nitrobenceno (15 g, 0,090 moles) y DMSO (180 ml), y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a r.t. En primer lugar, se añadió H₂O (250 ml), y después se añadió gota a gota una disolución de NaOH (150 ml; 10%). La mezcla se lavó 2 veces con DIPE (200 ml). La capa ac. se acidificó (hasta pH 5). El precipitado se separó por filtración y se lavó con H₂O para producir 17,8 g de intermedio 80 (87%).

b) Preparación del intermedio 81



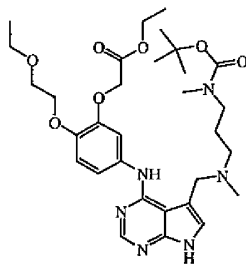
Una mezcla de intermedio 80 (17,8 g, 0,078 moles), 2-bromoacetato de etilo (14,4 g, 0,086 moles), K_2CO_3 (13,0 g, 0,094 moles) y DMF (300 ml) se agitó toda la noche a r.t. Se añadió H_2O , y el producto precipitó. El sólido se separó por filtración, se lavó con H_2O y se secó. Rendimiento: 22,0 g de intermedio 81 (90%).

c) Preparación del intermedio 82



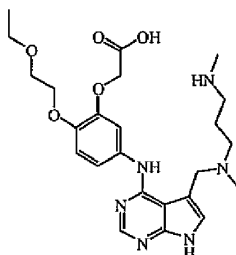
Se suspendió níquel Raney (cantidad catalítica) en THF (350 ml) bajo un caudal de N_2 . Se añadió intermedio 81 (22,0 g, 0,0702 moles), y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H_2 hasta que se absorbieron 3 eq. de H_2 . Después, el catalizador se filtró sobre Dicalite, y el disolvente se evaporó. Se añadieron THF y HCl/dioxano (20 ml; 4 N) al residuo. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE, se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 19,5 g de intermedio 82 (86,9%; .HCl).

d) Preparación del intermedio 83



Una mezcla de intermedio 32 (1,84 g; bruto, máx. 0,005 moles), intermedio 82 (1,60 g, 0,005 moles), HCl/dioxano (2 ml; 4 N) y t-BuOH (40 ml) se agitó durante 5 horas a 75°C. Después el disolvente se evaporó, y el intermedio bruto 83 se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

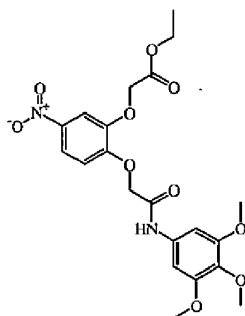
e) Preparación del intermedio 84



Una mezcla de intermedio 83 (bruto, máx. 0,005 moles), HCl (0,5 ml) y H_2O (30 ml) se agitó durante 5 horas a 60°C. El disolvente se evaporó, y el residuo (3,8 g) se purificó mediante HPLC de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 μm , 250 g, I.D. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 2 fases móviles. Fase A: una disolución de NH_4HCO_3 al 0,25% en H_2O ; fase B: CH_3CN . Se recogieron las fracciones deseadas. Tras eliminar el disolvente, se obtuvieron 0,51 g de intermedio 84.

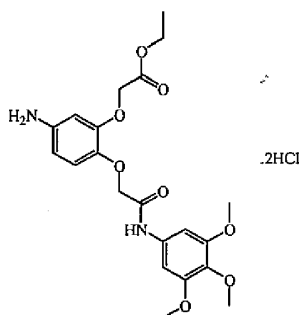
Ejemplo A28

a) Preparación del intermedio 85



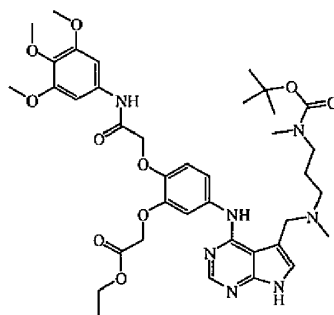
- 5 Una mezcla de éster etílico del ácido (2-hidroxi-5-nitrofenoxi)acético (4,82 g, 0,020 moles) y K_2CO_3 (3,04 g, 0,022 moles) se agitó en DMF (75 ml) a r.t. Se añadió gota a gota 2-bromo-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida (6,08 g, 0,020 moles) en DMF (75 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. Después se añadió H_2O (300 ml). El compuesto se separó por filtración, se lavó (H_2O) y se secó. Rendimiento: 7,3 g de intermedio 85 (78,6%).

b) Preparación del intermedio 86



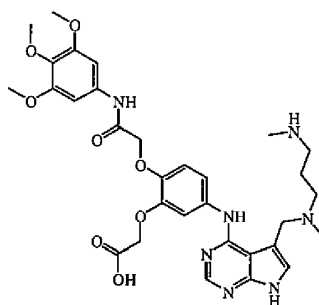
- 10 Se suspendió Raney níquel (0,5 g) en THF (300 ml) bajo un caudal de N_2 . Se añadió intermedio 85 (7,3 g, 0,0157 moles), y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H_2 hasta que se absorbieron 3 eq. de H_2 . El catalizador se separó por filtración sobre Dicalite, y el filtrado se evaporó. Se añadieron EtOH y HCl/dioxano (20 ml; 4 N), y esta mezcla se agitó. El disolvente se evaporó, y el residuo se agitó en DIPE. El compuesto se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 6,6 g de intermedio 86 (89,3%; 0,2 HCl).

c) Preparación del intermedio 87



- 15 Una mezcla de intermedio 32 (1,84 g, 0,005 moles), intermedio 86 (3,53 g, 0,0075 moles), dioxano/HCl (2,5 ml; 4 N) y *t*-BuOH se agitó durante 5 horas a 75°C. El disolvente se evaporó, y el residuo bruto (con intermedio 87) se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

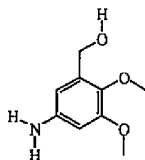
d) Preparación del intermedio 88



Una mezcla de intermedio 87 (bruto; máx. 0,005 moles), dioxano/HCl (2 ml; 4 N) y H₂O (40 ml) se agitó durante 5 horas a 60°C. El disolvente se evaporó, y el residuo (7,1 g) se purificó mediante HPLC. Tras tratar, se obtuvieron 0,30 g de intermedio 88.

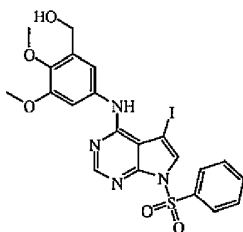
5 Ejemplo A29

a) Preparación del intermedio 89



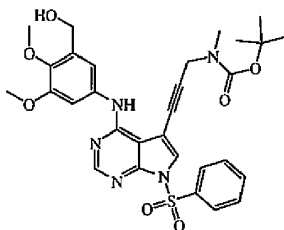
Una mezcla de 2,3-dimetoxi-5-nitro-bencenometanol (0,0375 moles) en MeOH (150 ml) se hidrogenó a r.t. durante 20 horas con Pt/C al 5% (2 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (1 ml; 4% en DIPE). Tras la captación de H₂ (3 eq.), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE. El precipitado se separó por filtración, se lavó con DIPE y se secó (vacío). Rendimiento: 5,5 g de intermedio 89 (80%).

b) Preparación del intermedio 90



Una mezcla de 4-cloro-5-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (0,014 moles), intermedio 89 (0,015 moles) y HCl (1,40 ml; 4 N en 1,4-dioxano) en t-BuOH (278 ml) se agitó durante 72 horas a 80°C. El disolvente se evaporó. Se añadió H₂O, y la mezcla se alcalinizó con Et₃N. La mezcla se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 6,45 g de intermedio 90 (81%).

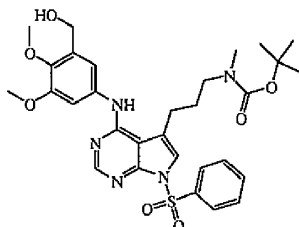
c) Preparación del intermedio 91



Se disolvió intermedio 90 (0,0104 moles) en Et₃N (100 ml) y DMA (100 ml), y la disolución se purgó con N₂. Después, se añadieron bis(trifenilfosfina)dichloropalladio (0,001 moles) y CuI (0,001 moles). Esta mezcla se purgó de nuevo con N₂, y se añadió gota a gota durante 30 minutos una disolución de éster 1,1-dimetiletilico del ácido *N*-metil-*N*-2-propin-1-il-carbámico (0,0209 moles) en DMA (15 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo N₂ durante el fin de semana. La mezcla de reacción se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 100 ml), se secó y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

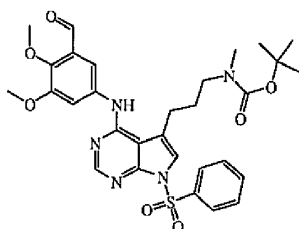
sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 3/1, 2/1, 3/2 y 1/1. Se recogieron las fracciones de producto, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 6,9 g de intermedio 91 (100%).

d) Preparación del intermedio 92



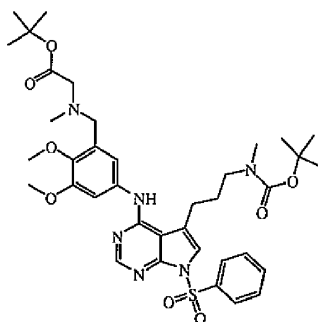
- 5 Se disolvió intermedio 91 (0,011 moles) en THF (120 ml), y se añadió níquel Raney (2 g) a la disolución. La mezcla de reacción se purgó con H₂ y se agitó a r.t. toda la noche en una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró hasta sequedad. El intermedio bruto 92 (6,9 g; 99% de rendimiento) se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

e) Preparación del intermedio 93



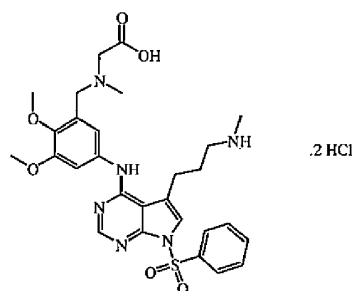
- 10 Se disolvió intermedio 92 (0,0112 moles) en THF (250 ml), y la disolución se purgó con N₂. Después, se añadió MnO₂ (0,245 moles), y la mezcla de reacción se purgó con N₂. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a r.t. bajo una atmósfera de N₂. Después la mezcla se filtró a través de Celite, y la Celite se lavó con THF, después con THF/MeOH y con MeOH/DCM. El filtrado se concentró hasta sequedad. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con DCM/MeOH (95/5). Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 3,8 g de intermedio 93 (96%).

f) Preparación del intermedio 94



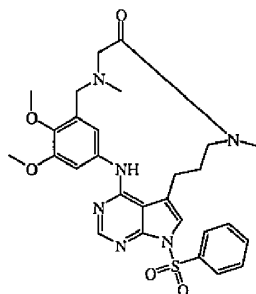
- 20 Una mezcla de intermedio 93 (0,00205 moles), hidrócloruro del éster 1,1-dimetil-etílico de *N*-metilglicina (0,003075 moles) y Et₃N (0,0041 moles) en DCM (102,5 ml) se agitó a r.t. Se añadió NaBH(OAc)₃ (0,00615 moles) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a r.t. La mezcla de reacción se vertió en H₂O, y esta mezcla se extrajo 2 veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se secó (vacío, r.t.) produciendo 1,37 g de intermedio 94 como un sólido amarillo (90% de rendimiento).

- 25 g) Preparación del intermedio 95



Una mezcla de intermedio 94 (0,0024 moles) en 1,4-dioxano (48 ml), H₂O (48 ml) y HCl (24 ml; 37%) se agitó durante 2 horas a 60°C. Después el disolvente se evaporó, y se coevaporó 3 veces con CH₃CN. Tras secar a alto vacío, el residuo obtenido (con intermedio 95 como una sal de HCl) se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

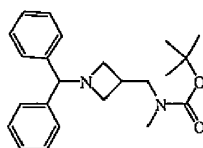
h) Preparación del intermedio 96



Una disolución de intermedio 95 (0,0024 moles) en DMF (190 ml) se añadió muy lentamente (durante 1 hora, usando una bomba peristáltica Marlow) a una disolución de HBTU (0,00576 moles) y DIPEA (0,060 moles) en DMF (190 ml). Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional. Después la mezcla se paralizó añadiendo NH₃ 7 N en MeOH (5 ml), y los disolventes se evaporaron. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, y el residuo se repartió entre DCM y una disolución ac. saturada de K₂CO₃. La capa ac. se extrajo con más DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución ac. saturada de K₂CO₃, después se secó, se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad. Rendimiento: intermedio 96 (rendimiento cuantitativo; se usó como un bruto en la etapa de reacción siguiente sin purificación adicional).

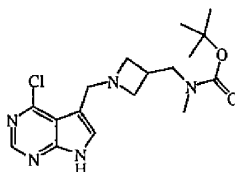
Ejemplo A30

a) Preparación del intermedio 97



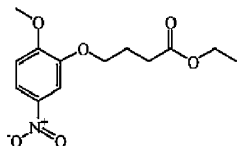
Una mezcla de éster 1,1-dimetiletilico del ácido [[1-(difenilmetil)-3-azetidil]metil]-carbámico (8 g, 0,0227 moles) y THF (100 ml) se agitó bajo una atmósfera de N₂. Se añadió NaH (1 g, 0,025 moles; 60%), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (3,16 g, 0,025 moles), y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadieron más NaH (1 g, 0,025 moles; 60%) y sulfato de dimetilo (3,16 g, 0,025 moles), y la agitación se continuó durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se descompuso con H₂O, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Rendimiento: 4,9 g de intermedio 97. Una mezcla de intermedio 97 (4,9 g, 0,0135 moles) en THF (50 ml) se hidrogenó a r.t. con Pd/C al 10% (1 g) como catalizador. Tras la captación de H₂ (1 eq.), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado que contiene intermedio 98 se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

c) Preparación del intermedio 99



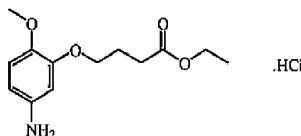
- 5 Una mezcla del filtrado procedente de la etapa de reacción anterior que contiene intermedio 98 (0,0135 moles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (8,6 g, 0,040 moles) se agitó a r.t. Una mezcla de intermedio 1 (2 g, 0,011 moles) y THF/DMF (50 ml/50 ml) se añadió gota a gota a la primera mezcla, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. Después, la mezcla se vertió en H_2O , y la mezcla ac. se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 90/10). Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,5 g de intermedio 99.

d) Preparación del intermedio 100



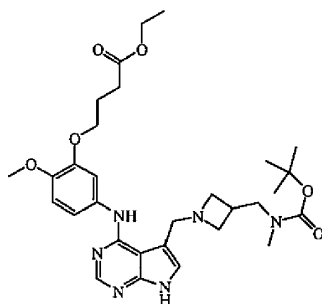
- 10 Una mezcla de 2-metoxi-5-nitrofenol (10 g, 0,0590 moles), K_2CO_3 (9 g, 0,0650 moles) y éster etílico del ácido 4-clorobutanoico (10 g, 0,0660 moles) en DMF (120 ml) se agitó a 60°C hasta que finalizó la reacción. Después, la mezcla se vertió en H_2O . El precipitado se separó por filtración y se secó (vacío). Rendimiento: 8,05 g de intermedio 100.

e) Preparación del intermedio 101



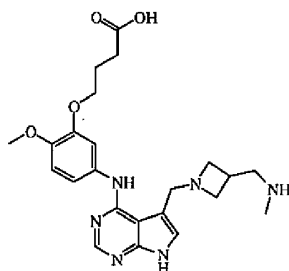
- 15 Una mezcla de intermedio 100 (14 g, 0,0494 moles) en EtOH (250 ml) se hidrogenó a r.t. con Pd/C al 10% (2 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (2 ml; 4% en DIPE). Tras la captación de H_2 (3 eq.), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se acidificó con HCl/2-propanol. La mezcla se evaporó, y el residuo se agitó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 13,3 g de intermedio 101 (.HCl).

f) Preparación del intermedio 102



- 20 Una mezcla de intermedio 99 (0,750 g, 0,002 moles) e intermedio 101 (0,575 g, 0,002 moles) en HCl/dioxano (0,750 ml; 4 N) y t-BuOH (15 ml) se agitó durante 5 horas a 75°C. Esta mezcla de reacción (que contiene intermedio 102) se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

g) Preparación del intermedio 103

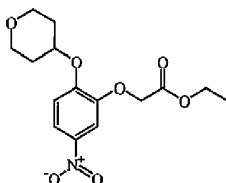


- 25 La mezcla de reacción de la etapa de reacción anterior, que contiene intermedio bruto 102 (máx. 0,002 moles), se calentó junto con H_2O (20 ml) y HCl/dioxano (4 ml; 4 N) durante 8 horas a 50°C. Después la mezcla de reacción se enfrió, se neutralizó con Et_3N y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 μm , 250 g, I.D. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 2

fases móviles. Fase A: una disolución de NH_4HCO_3 al 0,25% en H_2O ; fase B: CH_3CN). Se recogieron las fracciones deseadas. Tras tratar, se obtuvieron 0,180 g de intermedio 103.

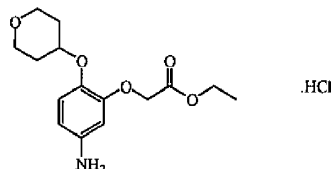
Ejemplo A31

a) Preparación del intermedio 104



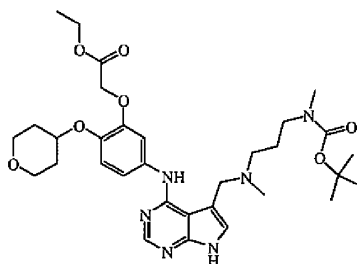
Se agitó a r.t. una disolución de éster etílico del ácido (2-hidroxi-5-nitrofenoxi)acético (2 g, 0,0083 moles), tetrahidro-2H-piran-4-ol (1,13 g, 0,0111 moles) y $(\text{Ph})_3\text{P}$ (4,35 g, 0,0166 moles) en THF (80 ml). Se añadió gota a gota DIAD (3,3 ml, 0,0166 moles), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 100/0 - 98/2). Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó. El intermedio bruto 104 se usó como tal en la etapa de reacción siguiente (rendimiento cuantitativo).

b) Preparación del intermedio 105



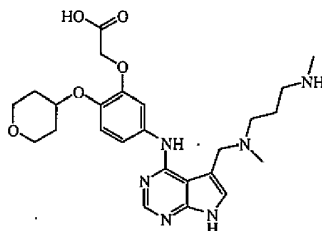
Una mezcla de intermedio 104 (2,6 g, 0,008 moles) en THF (120 ml) se hidrogenó a r.t. con níquel Raney (1 g) como catalizador. Tras la captación de H_2 (3 eq.), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se trató con DIPE y unas pocas gotas de HCl/2-propanol. La mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó, y el residuo bruto se usó como tal en la etapa de reacción siguiente. Rendimiento: 3,2 g de intermedio 105 (sal de HCl bruta).

c) Preparación del intermedio 106



Una disolución de intermedio 105 (1,6 g, 0,0048 moles), intermedio 32 (1,7 g, 0,0046 moles) y HCl/dioxano (2 ml; 4 N) en t-BuOH (38 ml) se agitó durante 6 horas a 75°C. La mezcla de reacción (con intermedio 106) se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

d) Preparación del intermedio 107

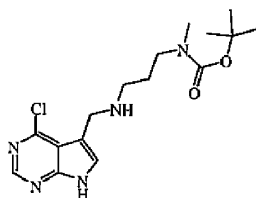


La mezcla bruta de reacción procedente de la etapa de reacción anterior que contiene intermedio 106 (aprox. 0,0046 moles) se trató con HCl concentrado (1 ml) y H_2O (2 ml). La disolución se calentó durante 2 horas a 60°C. Después el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC (RP-18; eluyente: $(\text{NH}_4\text{HCO}_3$ al 0,25% en H_2O)/ CH_3CN v/v 100/0 - 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó. El residuo se

volvió a purificar en las mismas condiciones de HPLC. Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó y se coevaporó con tolueno. El residuo se usó como tal en la etapa de reacción siguiente. Rendimiento: 0,26 g de intermedio 107.

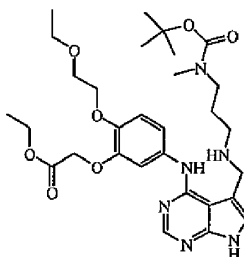
Ejemplo A32

5 a) Preparación del intermedio 108



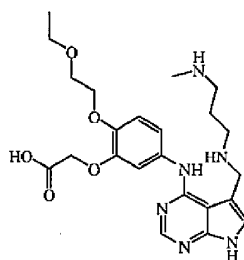
10 Una disolución de intermedio 1 (0,91 g, 0,005 moles) en THF/DMF (40 ml/40 ml) se añadió gota a gota a r.t. a una disolución agitada de éster terc-butílico del ácido *N*-(3-aminopropil)-*N*-(metil)carbámico (1,13 g, 0,006 moles) y NaBH(OAc)₃ (3,2 g, 0,015 moles) en DCM (40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 19 horas y después se vertió en agua con hielo. La mezcla se basificó con K₂CO₃, se extrajo con DCM, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó para producir intermedio bruto 108 como un aceite que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

b) Preparación del intermedio 109



15 Una disolución de intermedio 108 (bruto; máx. 0,005 moles) e intermedio 82 (0,006 moles) en HCl/dioxano (2 ml; 4 N) y t-BuOH (40 ml) se agitó durante 6 horas a 75°C. La mezcla de reacción (que contiene intermedio 109) se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

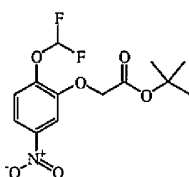
c) Preparación del intermedio 110



20 Una mezcla de intermedio 109 (bruto; máx. 0,005 moles), HCl (20 ml; 36%) y H₂O (40 ml) se agitó durante 2 horas a 60°C. Después el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC (Shandon Hyperprep® C18 HS BDS; 8 μm, 50 mm por 16,5 cm). Se aplicó un gradiente con 2 fases móviles: (NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/CH₃CN desde 100/0 hasta 80/20 en 35 minutos; después 0/100 durante 10 minutos y finalmente 100/0 durante 12 minutos. Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,750 g de intermedio 110 (32% de rendimiento).

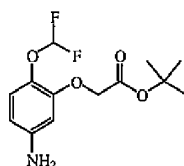
Ejemplo A33

a) Preparación del intermedio 111



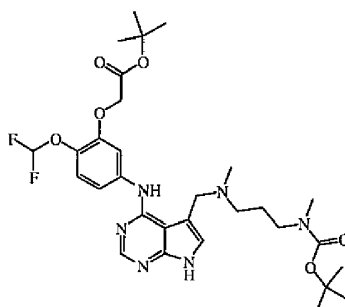
- 5 Se agitaron 2-(difluorometoxi)-5-nitrofenol (1,68 g, 0,0082 moles) y K_2CO_3 (2,26 g, 0,0164 moles) en DMA (20 ml). Después se añadió éster terc-butílico del ácido 2-bromoacético (1,32 ml, 0,0090 moles), y la mezcla de reacción resultante se agitó toda la noche a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió, y se añadió H_2O . Esta mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 200 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Rendimiento: 3 g de intermedio bruto 111 (usado como tal en la etapa de reacción siguiente).

b) Preparación del intermedio 112



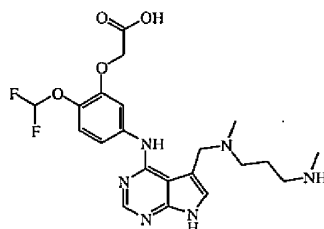
- 10 Se disolvió intermedio 111 (bruto; máx. 0,0082 moles) en EtOAc (c.s.), y la disolución se purgó usando vacío y N_2 . Después se añadió Pd/C (cantidad catalítica), y la mezcla de reacción se purgó con N_2 . La mezcla de reacción se agitó toda la noche a r.t. en una atmósfera de H_2 . La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y la Celite se lavó con más EtOAc, con THF/MeOH y con MeOH/DCM. El filtrado se concentró hasta sequedad. Rendimiento: 2,4 g de intermedio 112 (99%).

15 c) Preparación del intermedio 113



- 20 Una mezcla de intermedio 32 (1,26 g, 0,0034 moles), intermedio 112 (1,2 g, 0,0041 moles) y HCl (1 ml; 4 N en 1,4-dioxano) en CH_3CN (25 ml) se agitó durante 2 horas a 80°C. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, y el residuo se redisolvió en DCM y se filtró. Tras lavar con H_2O , la fase orgánica se filtró y se concentró hasta sequedad. Rendimiento: 1,4 g de intermedio 113.

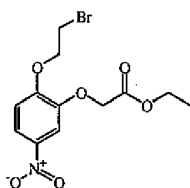
d) Preparación del intermedio 114



- 25 Se disolvió intermedio 113 (0,00226 moles) en HCl (25 ml; 36%) y 1,4-dioxano (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 3 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE, se separó por filtración y se secó (vacío, r.t.). El intermedio 114 se usó como tal en la etapa de reacción siguiente (rendimiento cuantitativo).

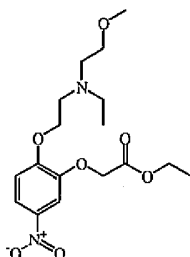
Ejemplo A34

a) Preparación del intermedio 115



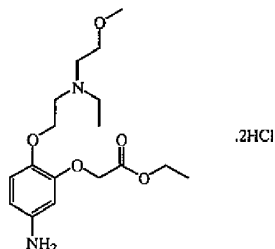
5 Una mezcla de éster etílico del ácido (2-hidroxi-5-nitrofenoxi)acético (5 g, 0,0207 moles) y K_2CO_3 (4,3 g, 0,03105 moles) en DMF (150 ml) se agitó durante 20 minutos a r.t. Después se añadió 1,2-dibromoetano (17,9 ml), y la mezcla se calentó a 60°C durante 18 horas. La mezcla se paralizó con agua con hielo, y el producto se extrajo con tolueno. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 6,7 g de intermedio 115.

b) Preparación del intermedio 116



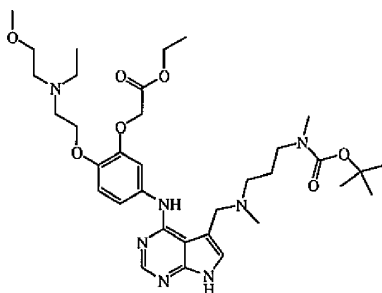
10 Una disolución de intermedio 115 (1,4 g, 0,0042 moles) y N-etil-2-metoxietanamina (1 g, 0,010 moles) en DMF (50 ml) se calentó a 100°C durante 18 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en DCM. Esta disolución orgánica se lavó con H_2O y después se secó ($MgSO_4$), se filtró, y el disolvente se evaporó. El intermedio bruto 116 (1,6 g) se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

c) Preparación del intermedio 117



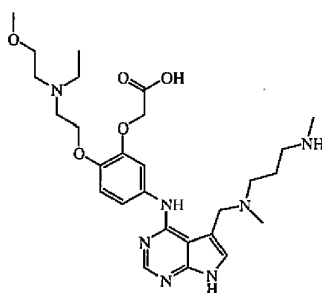
15 Una mezcla de intermedio 116 (1,6 g; bruto) en THF (120 ml) se hidrogenó a r.t. con níquel Raney como catalizador. Tras la captación de H_2 (3 eq.), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se trató con HCl (2 ml; 4 N en dioxano), y esta mezcla se agitó durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el intermedio bruto 117 (1,6 g; 0,2 HCl) se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

d) Preparación del intermedio 118



20 Una disolución de intermedio 32 (0,96 g, 0,0026 moles) e intermedio 117 (1,6 g, 0,0037 moles) en HCl/dioxano (2 ml; 4 N), t-BuOH (20,8 ml) y DMF (20 ml) se agitó durante 6 horas a 75°C. Esta mezcla de reacción (que contiene intermedio 118) se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

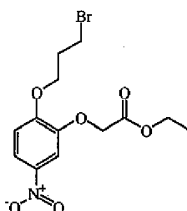
e) Preparación del intermedio 119



- 5 La mezcla de reacción procedente de la etapa de reacción anterior que contiene intermedio 118 (máx. 0,0026 moles) se trató con HCl concentrado (1 ml) y H₂O (2 ml). La disolución se calentó a 60°C durante 2 horas. Después el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC (RP-18; eluyente: (0,25% NH₄HCO₃ en H₂O)/CH₃CN v/v 100/0 - 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó y se coevaporó con tolueno. El intermedio bruto 119 (0,1 g) se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

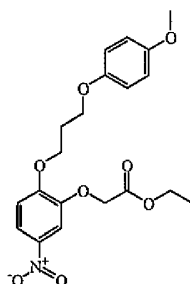
Ejemplo A35

a) Preparación del intermedio 120



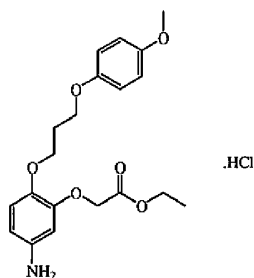
- 10 Una mezcla de éster etílico del ácido (2-hidroxi-5-nitrofenoxi)acético (10 g, 0,0414 moles) y K₂CO₃ (8,6 g, 0,0621 moles) en DMF (300 ml) se agitó durante 1 hora a r.t. Después se añadió 1,3-dibromopropano (42 ml, 0,414 moles), y la mezcla se calentó a 60°C durante 18 horas. La mezcla se paralizó con agua con hielo, y el producto se extrajo con tolueno (3 x). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente: DCM). Se recogieron las fracciones
- 15 deseadas, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 8,40 g de intermedio 120 (55% de rendimiento).

b) Preparación del intermedio 121



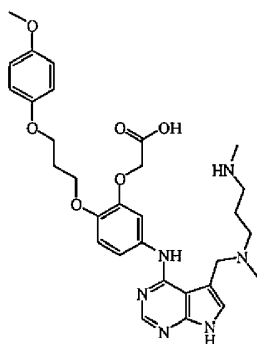
- 20 Una disolución de 4-metoxifenol (1,56 g, 0,0126 moles) y K₂CO₃ (1,73 g, 0,0126 moles) en DMF (70 ml) se calentó a 60°C durante 1 hora hasta la aparición de una pigmentación violeta fuerte. Después se añadió intermedio 120 (3,5 g, 0,0097 moles), y la mezcla se calentó durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y el producto se extrajo con tolueno (3 x). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó para producir un aceite. Este aceite se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc 4/1). Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 2,28 g de intermedio 121 (58%).

25 c) Preparación del intermedio 122



Una mezcla de intermedio 121 (2,28 g, 0,0056 moles) en EtOH (60 ml) se hidrogenó a r.t. con Pd/C al 10% (0,5 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (0,3 ml; 4% en DIPE). Tras la captación de H₂ (3 eq.), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y se trató con HCl gaseoso durante 5 minutos. El disolvente se evaporó para obtener intermedio bruto 122 (2,12 g; .HCl) como un sólido púrpura que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

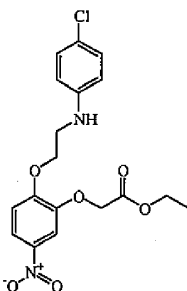
d) Preparación del intermedio 123



Una disolución de intermedio 122 (1 g, 0,002664 moles), intermedio 32 (1,176 g, 0,003196 moles) y HCl/dioxano (1,1 ml; 4 N) en 1-butanol (22 ml) se calentó durante 30 minutos a 100°C. Esta mezcla se añadió a una disolución de HCl (13 ml; 36%) en H₂O (26 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a 60°C y después se calentó a 80°C durante 20 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y se añadió una mezcla de LiOH.H₂O (0,559 g, 0,01332 moles), THF (20 ml) y H₂O (5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 30 minutos a 50°C. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante el método C de HPLC. Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó y se coevaporó con MeOH. Rendimiento: 0,287 g de intermedio 123 (18,6%).

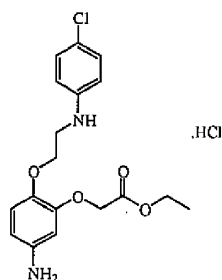
Ejemplo A36

a) Preparación del intermedio 124



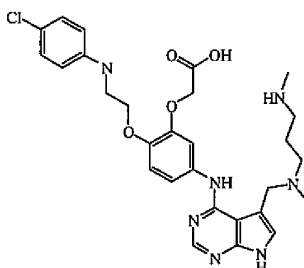
Una disolución de intermedio 115 (1,25 g, 0,0036 moles) y 4-clorobencenamina (1,37 g, 0,0108 moles) en DMF (30 ml) se calentó en el microondas a 125°C durante 90 minutos. Tras enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y el producto se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó para producir un aceite. Este aceite se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc 4/1). Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,7 g de intermedio 124 (50% de rendimiento).

b) Preparación del intermedio 125



Una mezcla de intermedio 124 (0,66 g, 0,0017 moles) en THF (50 ml) se hidrogenó a r.t. con Pd/C al 5% (0,2 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (4% en DIPE). Tras la captación de H₂ (3 eq), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y se trató con HCl gaseoso durante 5 minutos. Después el disolvente se evaporó para producir 0,749 g de intermedio 125 (.HCl) como un sólido marrón que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

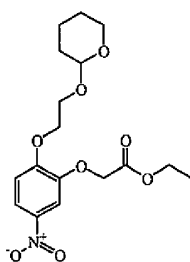
c) Preparación del intermedio 126



Una disolución de intermedio 125 (0,749 g, 0,002053 moles), intermedio 32 (0,906 g, 0,002464 moles) y HCl/dioxano (0,8 ml; 4 N) en 1-butanol (18 ml) se calentó durante 30 minutos a 100°C. Esta mezcla se añadió a una disolución de HCl (0,8 ml, 36%) en H₂O (16 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 80°C. Después el disolvente se evaporó. Se añadió una mezcla de LiOH.H₂O (0,43 g, 0,01025 moles) y THF (15 ml) en H₂O (3 ml) al residuo, y la mezcla se calentó toda la noche a 50°C. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante el método C de HPLC. Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó y se coevaporó con MeOH. Rendimiento: 0,1 g de intermedio 126 (7,3% de rendimiento).

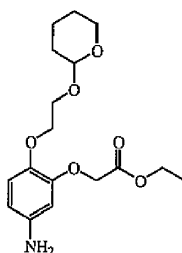
Ejemplo A37

a) Preparación del intermedio 127



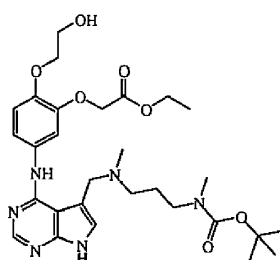
Se agitó NaH (1,5 g, 0,0375 moles) en DMF (80 ml; seca) bajo N₂ a r.t. Se añadió 2-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]etanol (5,09 ml, 0,0375 moles) gota a gota, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió 5-nitro-1,3-benzodioxol (4,178 g, 0,025 moles) en porciones, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. Se añadió gota a gota 2-bromoacetato de etilo (4,158 ml, 0,0375 moles) en DMF (20 ml; seca), y la mezcla se agitó toda la noche. Subsiguientemente se añadió H₂O, y el producto se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 9,5 g de intermedio 127.

b) Preparación del intermedio 128



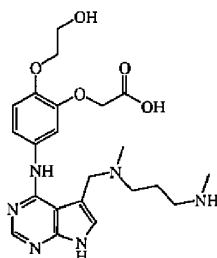
5 Se suspendió Pd/C (2 g, 0,001879 moles) en EtOH (300 ml) bajo un caudal de N₂. Se añadieron intermedio 127 (9,234 g, 0,025 moles) y una disolución de tiofeno (0,025 moles; 4% en DIPE), y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂, hasta que se absorbieron 3 eq. de H₂. Después el catalizador se separó por filtración sobre Dicalite, y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE, y el precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo intermedio bruto 128 (8,8 g).

c) Preparación del intermedio 129



10 Una mezcla de intermedio 32 (1,839 g, 0,005 moles), intermedio 128 (3,636 g, 0,006 moles), HCl/dioxano (2,5 ml; 4 M) y t-BuOH (40 ml) se agitó toda la noche a 75°C. El disolvente se evaporó, y el intermedio 129 bruto se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

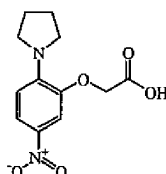
d) Preparación del intermedio 130



15 Una mezcla de intermedio 129 (2,933 g, 0,005 moles), HCl/dioxano (2,5 ml; 4 N) y H₂O (40 ml) se agitó durante 5 horas a 60°C. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC. El disolvente se evaporó, produciendo 0,16 g de intermedio 130 (6,7%).

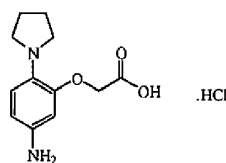
Ejemplo A38

a) Preparación del intermedio 131



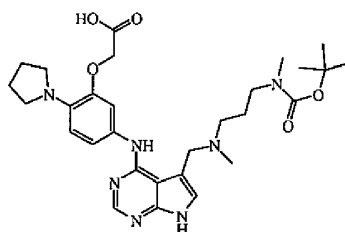
20 Una mezcla de ácido 2-cloro-5-nitrofenoxiacético (2 g, 0,0086 moles), pirrolidina (0,92 ml, 0,011 moles), polvo de Cu (cantidad catalítica; dendrítico, 3 micrómetros) y K₂CO₃ (1,5 g, 0,011 moles) en DMF (5 ml) se calentó durante 2 horas a 150°C. El disolvente se evaporó, y el residuo se agitó en una mezcla de MeOH/DCM 5/95. El precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó. El producto se disolvió en H₂O y se trató con HCl (1 N). El precipitado formado se separó por filtración y se lavó. Rendimiento: 1,6 g de intermedio 131 bruto, que se usó como tal en la
25 etapa de reacción siguiente

b) Preparación del intermedio 132



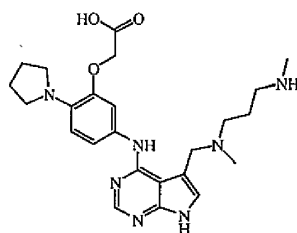
Una mezcla de intermedio 131 (1,6 g, 0,006 moles) en THF (120 ml) se hidrogenó a r.t. con níquel Raney (1 g) como catalizador. Tras la captación de H₂ (3 eq.), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se trató con HCl (4 N) en dioxano (2 ml), y esta mezcla se agitó durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el intermedio 132 bruto (.HCl) se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

c) Preparación del intermedio 133



Una disolución de intermedio 32 (1,58 g, 0,0043 moles), intermedio 132 (1,6 g, 0,0043 moles) y HCl/dioxano (2 ml; 4 N) en t-BuOH (20 ml) se agitó durante 18 horas a 75°C. Esta mezcla de reacción que contiene intermedio 133 se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

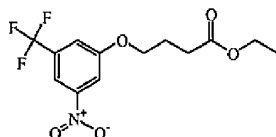
d) Preparación del intermedio 134



La mezcla bruta de reacción procedente de la etapa de reacción anterior que contiene intermedio 133 (máx. 0,0043 moles) se trató con HCl concentrado (3 ml) y H₂O (5 ml). La disolución se calentó a 60°C durante 2 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC (RP-18; eluyente: (0,25% NH₄HCO₃ en H₂O)/CH₃CN v/v 100/0 - 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó. El intermedio 134 bruto (0,030 g) se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

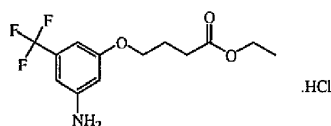
Ejemplo A39

a) Preparación del intermedio 135



Se disolvió 3-nitro-5-trifluorometilfenol (3,20 g, 0,0154 moles) en CH₃CN (46 ml). Se añadió éster etílico del ácido 4-bromobutanoico (2,6 ml, 0,0185 moles) a la disolución, seguido de la adición de K₂CO₃ (3,20 g, 0,0232 moles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C toda la noche. El sólido se separó por filtración y se lavó con CH₃CN. Se añadió EtOAc (20 ml), y la mezcla se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexanos:EtOAc (relación 40/1). Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El producto se secó (vacío, r.t.) produciendo un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 4,40 g de intermedio 135 (89%).

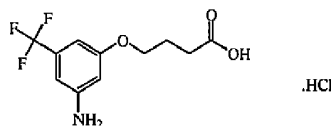
b) Preparación del intermedio 136



Se disolvió intermedio 135 (4,40 g, 0,0137 moles) en THF (48 ml) a r.t. Se añadió Pt/C al 5% (0,88 g), y la mezcla se agitó a r.t. en una atmósfera de H₂ durante 15 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. La Celite se lavó con THF. El disolvente se evaporó. El producto se secó (vacío, r.t.), produciendo 3,96 g de un aceite marrón. La sal de hidrocloreto se obtuvo purgando HCl gaseoso en una disolución de la anilina en Et₂O.

5 Rendimiento: 3,86 g de intermedio 136 (86%; .HCl).

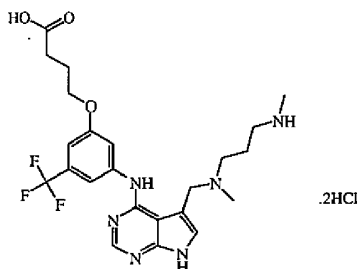
c) Preparación del intermedio 137



Se disolvió intermedio 136 (3,86 g, 0,0118 moles) en HCl/1,4-dioxano (30 ml; 4 N). La disolución se calentó a 60°C toda la noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se agitó en Et₂O y se separó por filtración. El producto se secó (vacío, r.t.) produciendo 3,40 g de intermedio 137 (96%; .HCl) como un sólido gris.

10

d) Preparación del intermedio 138

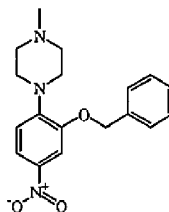


Se disolvió intermedio 32 (0,70 g, 0,0019 moles) en una mezcla de CH₃CN (4 ml) y 2-propanol (2 ml). Después se añadió intermedio 137 (0,69 g, 0,0023 moles), seguido de la adición de HCl (1 ml; 4 N en 1,4-dioxano). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se secó (vacío, r.t.), produciendo intermedio bruto 138 (0,2 HCl) como una espuma marrón. Este compuesto se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

15

Ejemplo A40

a) Preparación del intermedio 139

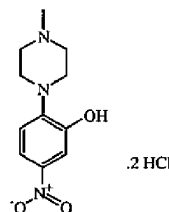


20

Una mezcla de 1-cloro-4-nitro-2-(fenilmetoxi)benceno (26,29 g, 0,0997 moles) en 1-metil-1,4-piperazina (50 ml) se calentó a 100°C toda la noche. La mezcla se repartió entre EtOAc y una disolución ac. saturada de NaHCO₃. La fase ac. se extrajo con EtOAc varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron en primer lugar con salmuera, después con 200 ml de HOAc (1%), de nuevo con salmuera, y finalmente con una disolución ac. saturada de NaHCO₃. Subsiguientemente, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto se secó (vacío, r.t.) produciendo 23,90 g de intermedio 139 (73%) como un jarabe marrón.

25

b) Preparación del intermedio 140

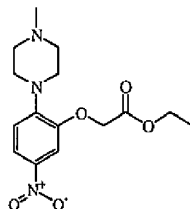


30

Se suspendió Intermedio 139 (1,5 g, 0,0045 moles) en HCl 4 N en 1,4-dioxano (15 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta

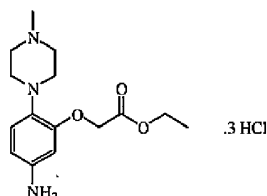
sequedad, y el residuo se trituró con DIPE, se separó por filtración y se secó, dando 1 g de un sólido amarillo. Rendimiento: 1 g de intermedio 140 (0,2 HCl; 91%).

c) Preparación del intermedio 141



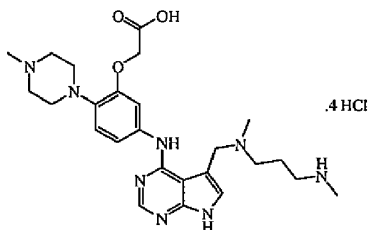
- 5 Se disolvió intermedio 140 (4,23 g, 0,0136 moles) en una mezcla de tolueno (70 ml) y H₂O (30 ml). Se añadieron NaHCO₃ (4,0 g, 0,0477 moles) y bromuro de N,N,N-tributil-1-butanaminio (0,22 g, 0,0007 moles), seguido de la adición de 2-bromoacetato de etilo (1,8 ml, 0,0164 moles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C toda la noche. Las fases se separaron, y la fase ac. se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en
- 10 columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyente: una mezcla de DCM/MeOH (relaciones: 80/1 - 70/1 - 60/1 - 50/1). Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El producto se secó (vacío, r.t.) produciendo un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 0,75 g de intermedio 141 (17%).

d) Preparación del intermedio 142



- 15 Se disolvió intermedio 141 (0,75 g, 0,0023 moles) en THF (10 ml) a r.t. Después se añadió Pt/C al 5% (0,15 g), y la mezcla se agitó a r.t. en una atmósfera de H₂ durante 15 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. La Celite se lavó con THF. El disolvente se evaporó. El residuo se secó (vacío, r.t.), produciendo 0,72 g de un aceite marrón. La sal de ácido clorhídrico se obtuvo purgando HCl gaseoso en una disolución de la anilina en Et₂O. Rendimiento: 0,86 g de intermedio 142 (0,3 HCl; 92%).

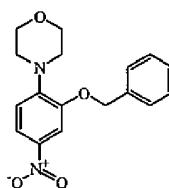
20 e) Preparación del intermedio 143



- Se disolvió intermedio 32 (0,70 g, 0,0019 moles) en una mezcla de CH₃CN (4 ml) y 2-propanol (2 ml). Después se añadió HCl (1 ml; 4 N en 1,4-dioxano), seguido de la adición de intermedio 142 (0,53 g, 0,0023 moles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. El disolvente se evaporó, y el intermedio 143 bruto (0,4 HCl) se usó como tal en la etapa de reacción siguiente. El producto se secó (vacío, r.t.), produciendo una espuma marrón.
- 25

Ejemplo A41

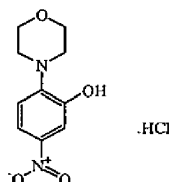
a) Preparación del intermedio 144



- Una mezcla de 1-cloro-4-nitro-2-(fenilmetoxi)benzene (26,29 g, 0,0997 moles) en morfolina (50 ml) se calentó a 100°C toda la noche. La mezcla se repartió entre EtOAc y una disolución ac. saturada de NaHCO₃. La fase ac. se
- 30

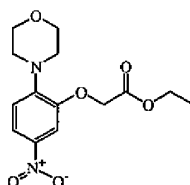
extrajo con EtOAc varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, con 200 ml de HOAc (1%), con salmuera, y finalmente con una disolución ac. saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se secó (vacío, r.t.) produciendo un jarabe marrón. Rendimiento: 26,47 g de intermedio 144 (85%).

5 b) Preparación del intermedio 145



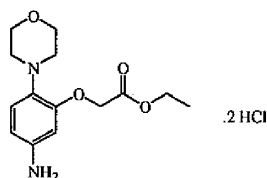
10 de intermedio 145 (. HCl).

c) Preparación del intermedio 146



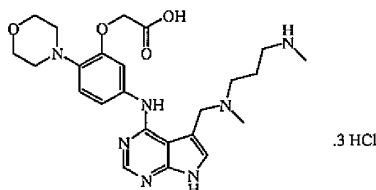
15 80°C toda la noche. El sólido se separó por filtración y se lavó con CH₃CN. Se añadió EtOAc (50 ml), y la mezcla se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: una mezcla de hexanos/EtOAc (relaciones: 10/1 - 8/1 - 5/1 - 3/1). Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El producto se secó (vacío, r.t.) produciendo un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 5.88 g de intermedio 146 (82%).

20 d) Preparación del intermedio 147



25 produciendo 4,67 g de un aceite marrón. La sal de hidrócloruro se obtuvo purgando HCl gaseoso en una disolución de la anilina en Et₂O. Rendimiento: 3,71 g del compuesto 147 (55%).

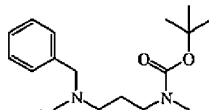
e) Preparación del intermedio 148



30 añadió HCl (1 ml; 4 N en 1,4-dioxano) seguido de la adición de intermedio 147 (0,53 g, 0,0023 moles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se secó (vacío, r.t.), produciendo intermedio bruto 148 (0,3 HCl) como una espuma marrón.

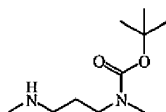
Ejemplo A42

a) Preparación del intermedio 149



- Se suspendió Pd/C al 10% (4 g) en MeOH (200 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se añadió una disolución al 4% de tiofeno (4 ml). La mezcla se agitó a 25°C en una atmósfera de H_2 para la pre-hidrogenación. En primer lugar se añadió éster 1,1-dimetiletilico del ácido *N*-(3-aminopropil)-*N*-metilcarbámico (0,106 moles) y después benzaldehído (0,106 moles). La mezcla de reacción se agitó y se hidrogenó a 25°C en una atmósfera de H_2 . Tras la captación de H_2 (1 equiv.), se añadió formaldehído (0,106 moles), y la mezcla de reacción se hidrogenó adicionalmente. Tras la captación de H_2 (1 equiv.), el catalizador se separó por filtración sobre dicalita, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ CH_3OH 95/5). Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó para dar un aceite, produciendo 26,5 g (71,7%) de intermedio 149.

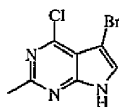
b) Preparación del intermedio 150



- Se suspendió Pd/C al 10% (2 g, catalizador) en MeOH (150 ml) bajo un caudal de N_2 . Se añadió intermedio 149 (0,092 moles). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H_2 hasta que se recogió 1 equivalente de H_2 . El catalizador se eliminó mediante filtración sobre dicalita. El disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida, produciendo 18,4 g (98,9%) de intermedio 150.

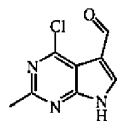
Ejemplo A43

a) Preparación del intermedio 151



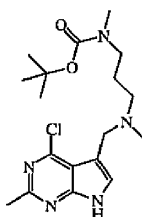
- Una mezcla de 4-cloro-2-metil-1H-pirrollo[2,3-d]pirimidina (0,0298 moles) en DCM (150 ml) se agitó a r.t. Se añadió 1-bromo-2,5-pirrolidindiona (0,0471 moles) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante una hora. El precipitado se separó por filtración, se lavó con DIPE, y después se secó a vacío a 50°C, produciendo 2,5 g (34%) de intermedio 151.

b) Preparación del intermedio 152



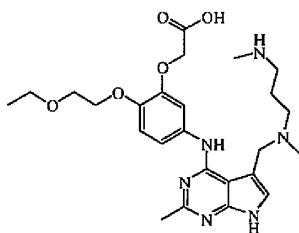
- Una disolución de intermedio 151 (0,01014 moles) en THF (50 ml) se agitó bajo un caudal de N_2 a -78°C, y se añadió gota a gota una disolución de *n*-BuLi 2,5M (0,0305 moles) en THF (10 ml). Tras la adición, la reacción se continuó durante una hora a -78°C. Se añadió gota a gota una disolución de DMF (0,02029 moles) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a -78°C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar -30°C, y se añadió H_2O (10 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La capa orgánica se separó y se filtró sobre gel de sílice (eluyente: THF). Las fracciones recogidas se concentraron a presión reducida, y el residuo se agitó en una mezcla de CH_3OH al 2% y DCM al 98%. El precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó a vacío, produciendo 0,85 g (42,8%) de intermedio 152.

c) Preparación del intermedio 153



Una mezcla de intermedio 150 (0,00515 moles) y $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0,01288 moles) en DCM (c.s.) se agitó a r.t. Se añadió gota a gota una mezcla de intermedio 152 (0,00429 moles) en THF (c.s.). Tras la adición, la agitación se continuó durante 18 horas. La mezcla de reacción se trató con H_2O . Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo posteriormente con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. La fracción restante bruta se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones sobre una columna RP-18 (eluyente: $(\text{NH}_4\text{HCO}_3$ al 0,25% en $\text{H}_2\text{O})/\text{CH}_3\text{CN}$ / v/v 50/50-0/100). Se recogieron las fracciones de producto, se evaporaron hasta sequedad, y el residuo se secó a vacío a 50°C , produciendo 0,87 g (49,3%) de intermedio 153. Una mezcla de intermedio 153 (0,000655 moles) y la base libre del intermedio 82 (0,000655 moles) en HCl /dioxano (4N) (1 ml) y n-butanol (20 ml) se calentó bajo condiciones de microondas durante 2 horas a 100°C . La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. La fracción restante bruta (0,43 g; 66,1%) se usó como el intermedio 154 (0,2 HCl) en la etapa siguiente.

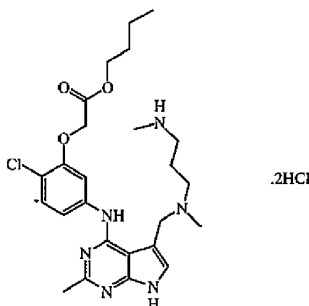
e) Preparación del intermedio 155



Una disolución de intermedio 154 (0,00079 moles) y LiOH (0,002371 moles) en THF (20 ml) y H_2O (2 ml) se calentó hasta 50°C y se agitó durante 1,5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones sobre RP-18 (eluyente: $(\text{NH}_4\text{HCO}_3$ al 0,25% en $\text{H}_2\text{O})/\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$ / v/v 100/0/0-60/40/0-0/50/50). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se secó a vacío a 50°C , produciendo 0,130 g (32,8%) de intermedio 155.

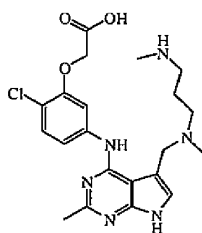
Ejemplo A44

a) Preparación del intermedio 156



Una mezcla de intermedio 153 (0,000655 moles) y la base libre del intermedio 60 (0,000655 moles) en HCl /dioxano (4N) (1 ml) y n-butanol (20 ml) se calentó bajo condiciones de microondas durante 2 horas a 100°C . La disolución se concentró a presión reducida. La fracción restante bruta (0,660 g; 60,1%) se usó como el intermedio 156 (0,2 HCl) en la etapa siguiente.

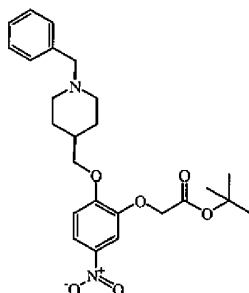
b) Preparación del intermedio 157



Una disolución de intermedio 156 (0,000497 moles) y LiOH (0,001491 moles) en THF (20 ml) y H_2O (2 ml) se calentó hasta 50°C y se agitó durante 90 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones sobre RP-18 (eluyente: $(\text{NH}_4\text{HCO}_3$ al 0,25% en $\text{H}_2\text{O})/\text{CH}_3\text{CN}$ / v/v 100/0-50/50-0/100). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se secó a vacío a 50°C , produciendo 0,030 g (13,5%) de intermedio 157.

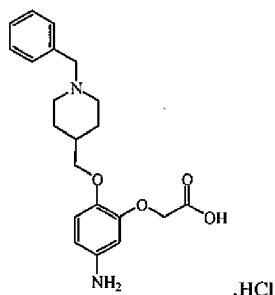
Ejemplo A45

a) Preparación del intermedio 158



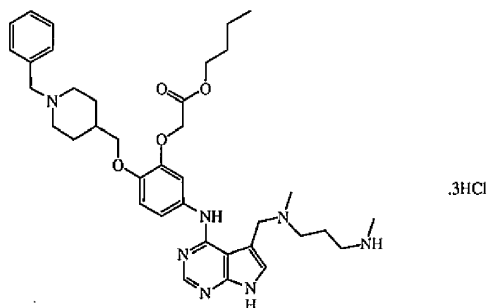
5 Reacción en una atmósfera de N₂. Se añadió NaH (0,004488 moles) a DMF (12 ml), y la mezcla se agitó a r.t. Se añadió gota a gota una disolución de 1-(fenilmetil)-4-piperidinmetanol (0,004488 moles) en DMF (4 ml). La mezcla se agitó durante una hora. Después se añadió gota a gota una disolución de 5-nitro-1,3-benzodioxol (0,002992 moles) en DMF (4 ml) a la mezcla de reacción, y la agitación se continuó durante una hora. Se añadió gota a gota una disolución de éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-bromoacético (0,004488 moles) en DMF (4 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. El producto se extrajo con EtOAc (x2). La capa orgánica separada se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 1,78 g (96,4%) de intermedio 158, que se usó como tal en la etapa siguiente

b) Preparación del intermedio 159



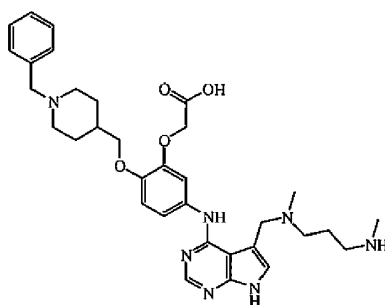
15 El catalizador Pt/C al 5% (0,5 g) se suspendió en THF (100 ml), bajo un caudal de N₂. Se añadió una disolución al 4% de tiofeno (1 ml). Se añadió intermedio 158 (0,002885 moles). La mezcla de reacción se agitó a 25°C en una atmósfera de H₂ hasta que se recogieron 3 equivalentes de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre dicalita. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se trató con HCl gaseoso durante 5 minutos. El disolvente se eliminó a vacío para dar un polvo, produciendo 2,11 g de intermedio 159 (.HCl) que se usó en la etapa de reacción siguiente.

c) Preparación del intermedio 160



Una disolución de intermedio 32 (0,002556 moles), intermedio 159 (0,005112 moles) y HCl/dioxano (4N) (2 ml) en 1-butanol (40 ml) se agitó y se calentó a 100°C durante una hora, y después la mezcla resultante se usó como el intermedio 160 (0,3 HCl) en la etapa de reacción siguiente.

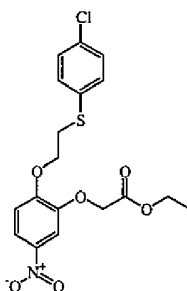
d) Preparación del intermedio 161



El intermedio bruto 160 (máx. 0,0025 moles) se añadió a una disolución al 36% de HCl (11 ml) en H₂O+ (22 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron una mezcla de LiOH.H₂O (0,0125 moles) en THF (22 ml) y 5 ml de H₂O, y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 10 horas. Se añadieron otros 5 equivalentes de LiOH.H₂O (0,0125 moles), disueltos en 5 ml de H₂O y el calentamiento se continuó durante una hora adicional. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante HPLC (bicarbonato de amonio al 0,25% en H₂O/CH₃CN partiendo con 100/0 durante 5 min., después desde 100/0 hasta 70/30 durante 25 min., después 0/100 durante 10 min., y 100/0 durante 10 min.; Shandon 8 µm, Hyperprep C18 HS DBS 50 mm por 16,5 cm). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar un polvo marrón, produciendo 0,2 g (10,5%) de intermedio 161.

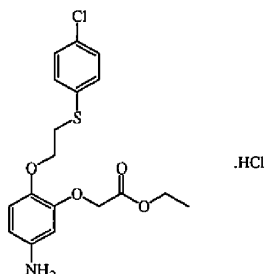
Ejemplo A46

a) Preparación del intermedio 162



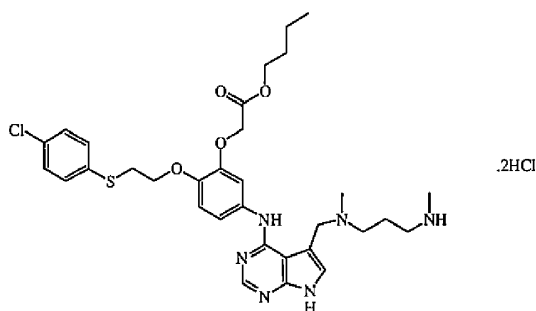
Una disolución de éster etílico del ácido (2-hidroxi-5-nitrofenoxi)acético (0,004146 moles), Ph₃P (0,008292 moles) y 2-[(4-clorofenil)tio]etanol (0,006219 moles) en THF anhidro (30 ml) se agitó bajo un caudal de N₂ a r.t. Se añadió gota a gota una disolución de DIAD (0,008292 moles) en THF anhidro (10 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 6 horas a r.t. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM. La disolución orgánica se lavó con H₂O (x 2). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo bruto se agitó en éter dietílico, y el precipitado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC. Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 0,841 g (49,25%) de intermedio 162.

b) Preparación del intermedio 163



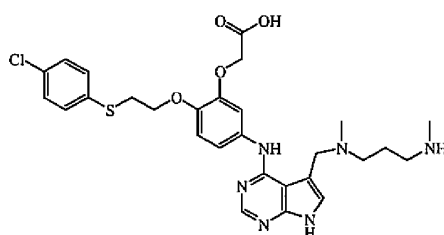
Se suspendió Pt/C al 10% (0,500 g) en THF (50 ml), bajo un caudal de N₂. Se añadió una disolución al 4% de tiofeno (0,5 ml). Se añadió intermedio 162 (0,002042 moles), y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ hasta que se recogieron 3 equivalentes de H₂. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre dicalita. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se trató con HCl gaseoso durante 5 minutos. El disolvente se eliminó a vacío, produciendo 0,663 g (77,6%) de intermedio 163 (.HCl).

c) Preparación del intermedio 164



Una disolución de intermedio 163 (0,001133 moles), intermedio 32 (0,001359 moles) y HCl/dioxano (4N) (0,5 ml) en 1-butanol (10 ml) se agitó y se calentó a 100°C durante 30 min. La mezcla de reacción se usó como el intermedio 164 (0,2 HCl) en la etapa siguiente.

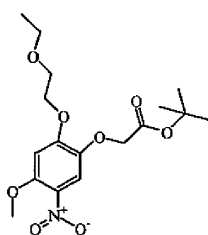
5 d) Preparación del intermedio 165



Se añadió intermedio bruto 164 (0,001133 moles) a una disolución al 36% de HCl (5 ml) en H₂O (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una mezcla de LiOH (0,005665 moles) y THF (10 ml) en 5 ml de H₂O, y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 10 horas. Se añadieron otros 5 equivalentes de LiOH (0,005665 moles) disueltos en 5 ml de H₂O, y el calentamiento se continuó durante una hora adicional. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC (carbonato de amonio al 0,25% en H₂O/CH₃CN desde 100/0 hasta 70/30 durante 60 min., después 0/100 durante 20 min.; Shandon 8 µm, Hyperprep C18 HS DBS 50 mm por 16,5 cm). Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó a presión reducida, produciendo 0,240 g (32,6%) de intermedio 165.

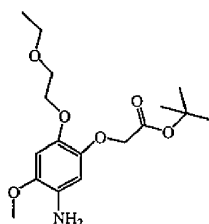
Ejemplo A47

a) Preparación del intermedio 166



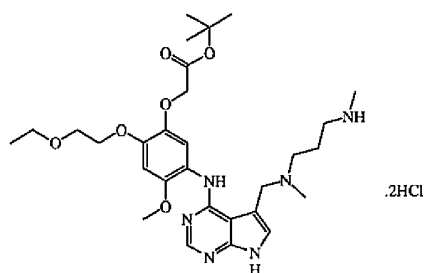
Se trató DMF (12 ml) con NaH (0,0038 moles), bajo un caudal de N₂ a r.t. Se añadió gota a gota una disolución de 2-etoxi-etanol (0,0038 moles) en DMF (6 ml). La mezcla resultante se agitó durante una hora. Después se añadió gota a gota una disolución de 5-metoxi-6-nitro-1,3-benzodioxol (0,00254 moles) en DMF (6 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. Se añadió gota a gota una disolución de éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-bromoacético (0,0038 moles) en DMF (6 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a r.t. La reacción se vertió en agua con hielo y se agitó durante 15 minutos. El producto deseado se separó por filtración, se lavó con H₂O y se secó a vacío a 50°C, produciendo 0,42 g (44,6%) de intermedio 166

b) Preparación del intermedio 167



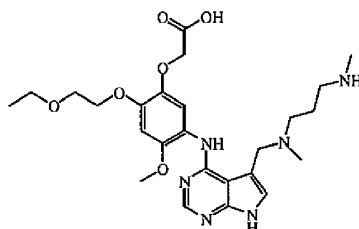
El catalizador de Pd/C al 10% (0,200 g) se suspendió en THF (100 ml), bajo un caudal de N₂. Se añadió una disolución al 4% de tiofeno (1 ml). Se añadió intermedio 166 (0,00113 moles), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C en una atmósfera de H₂ hasta que se recogieron 3 equivalentes de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre dicalita. El disolvente se eliminó a presión reducida, produciendo 0,39 g (53,53%) de residuo bruto, que se usó como el intermedio 167 en la etapa siguiente.

c) Preparación del intermedio 168



Una mezcla de intermedio 32 (0,00106 moles) e intermedio 167 (0,00106 moles) en HCl/dioxano (4N) (1 ml) y n-butanol (10 ml) se calentó bajo condiciones de microondas durante 2 horas a 100°C. La disolución se concentró a presión reducida. La fracción restante bruta se usó como el intermedio 168 (0,2 HCl) en la etapa siguiente.

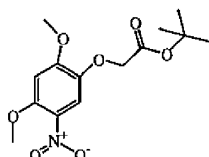
d) Preparación del intermedio 169



Una mezcla de intermedio 168 (0,000703 moles) en HCl concentrado (2 ml) y dioxano (20 ml) se calentó a 85°C durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones sobre RP-18 (eluyente: (NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/CH₃CN / v/v 100/0-75/25-0/100). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se secó a vacío a 50°C, produciendo 0,145 g (39,9%) de intermedio 169.

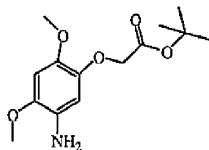
Ejemplo A48

a) Preparación del intermedio 170



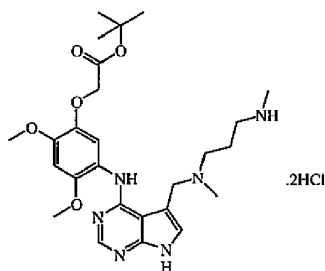
Se trató DMF (6 ml) con NaH (0,0019 moles) bajo un caudal de N₂ a r.t. Después, se añadió gota a gota una disolución de MeOH (0,0019 moles) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante una hora. Después se añadió gota a gota una disolución de 5-metoxi-6-nitro-1,3-benzodioxol (0,00127 moles) en DMF (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. Se añadió gota a gota una disolución de éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-bromoacético (0,0019 moles) en DMF (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se agitó durante 15 minutos. El producto se separó por filtración, se lavó con H₂O y se secó a vacío a 50°C, produciendo 0,22 g (55,4%) de intermedio 170.

b) Preparación del intermedio 171



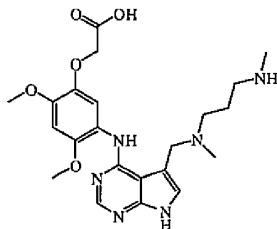
5 El catalizador de Pd/C al 10% (0,100 g) se suspendió en THF (40 ml) bajo un caudal de N₂. Se añadió una disolución al 4% de tiofeno (0,1 ml). Se añadió intermedio 170 (0,000702 moles), y la mezcla de reacción se hidrogenó a una temperatura de 25°C en una atmósfera de H₂ hasta que se recogieron 3 equivalentes de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre dicalita. El filtrado se concentró a presión reducida, produciendo 0,2 g (54,3%) de residuo, que se usó como el intermedio 171 en la etapa siguiente.

c) Preparación del intermedio 172



10 Una mezcla de intermedio 32 (0,000706 moles) e intermedio 171 (0,000706 moles) en HCl/dioxano (4N) (1 ml) y n-butanol (10 ml) se calentó bajo condiciones de microondas durante 2 horas a 100°C. la disolución se concentró a presión reducida, produciendo 0,362 g (30,9%) de fracción restante bruta, que se usó como intermedio 172 (2 HCl) en la etapa siguiente.

d) Preparación del intermedio 173

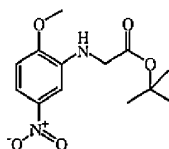


15 Una disolución de intermedio 172 (0,000703 moles) en HCl concentrado (1 ml) y dioxano (10 ml) se calentó hasta 95°C y se agitó durante 90 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones sobre RP-18 (eluyente: (NH₄HCO₃ al 0,50% en H₂O)/CH₃CN / v/v 80/20-20/80-0/100). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se secó a vacío a 50°C, produciendo 0,078 g (24,2%) de intermedio 173.

20

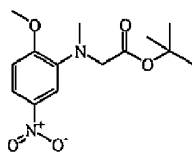
Ejemplo A49

a) Preparación del intermedio 174



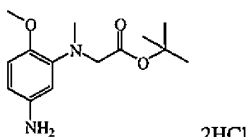
25 Una disolución de 2-metoxi-5-nitrobenzenamina (0,0119 moles) y DIPEA (0,0238 moles) en DMF (65 ml) se agitó a r.t. Se añadió gota a gota una disolución de éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-bromoacético (0,0238 moles) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. El producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 2,1 g (45,03%) de intermedio 174.

b) Preparación del intermedio 175



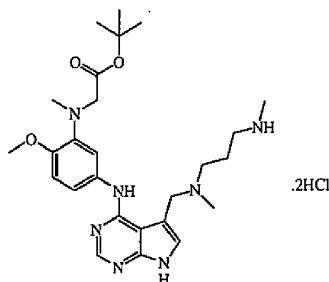
Una disolución de intermedio 174 (0,00354 moles) y K_2CO_3 (0,00531 moles) en CH_3CN (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió CH_3I (2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta $80^\circ C$ y se agitó durante 18 horas. Se añadió una cantidad extra de CH_3I (2 equiv.), y la mezcla de reacción se calentó durante 18 horas adicionales. Se añadieron otros 2 equivalentes de CH_3I , y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a $80^\circ C$. El disolvente se eliminó a presión reducida. La fracción restante se disolvió en EtOAc y se lavó con H_2O dos veces. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad, produciendo 0,8 g (76,2%) de intermedio 175.

c) Preparación del intermedio 176



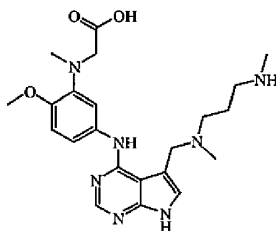
El catalizador de Pd/C al 10% (0,100 g) se suspendió en THF (100 ml), bajo un caudal de N_2 . Se añadió una disolución al 4% de tiofeno (1 ml), después se añadió intermedio 175 (0,0027 moles), y la mezcla de reacción se agitó a $25^\circ C$ en una atmósfera de H_2 hasta que se recogieron 3 equivalentes de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre dicalita. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se trató con HCl gaseoso durante 5 min. El disolvente se eliminó a presión reducida, produciendo 0,91 g (44,7%) de intermedio 176 (0,2 HCl), que se usó como tal en la etapa siguiente.

d) Preparación del intermedio 177



Una mezcla de intermedio 176 (0,00265 moles) e intermedio 32 (0,00265 moles) en HCl/dioxano (4N) (2 ml) y n-butanol (50 ml) se calentó a $100^\circ C$ durante una hora bajo condiciones de microondas. El disolvente se eliminó a presión reducida, produciendo 1,3 g (54,16%) de intermedio bruto 177 (0,2 HCl), que se usó como tal en la etapa siguiente.

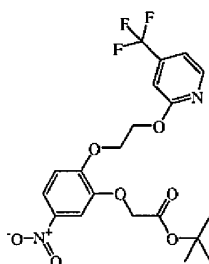
e) Preparación del intermedio 178



Una disolución de intermedio 177 (0,00201 moles), dioxano (50 ml), HCl concentrado (2 ml) y H_2O (5 ml) se calentó a $85^\circ C$ durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones sobre RP-18 (eluyente: $(NH_4HCO_3$ al 0,25% en H_2O)/ CH_3CN/CH_3OH / v/v 75/25/0-0/100/0-0/100). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se secó a vacío a $50^\circ C$, produciendo 0,020 g (2,26%) de intermedio 178.

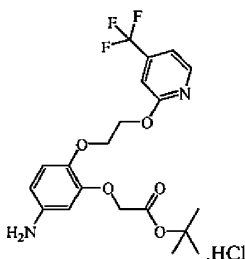
Ejemplo A50

a) Preparación del intermedio 179



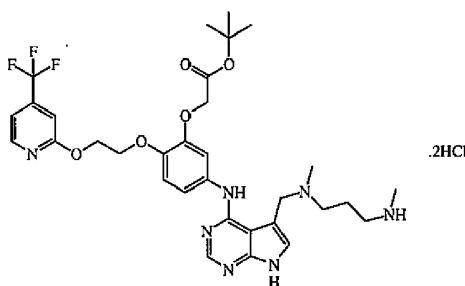
- Una disolución de DMF (25 ml) se trató con NaH (0,0018 moles), bajo un caudal de N₂ a r.t. Se añadió gota a gota una disolución de 2-[[4-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi]etanol (0,0018 moles) en DMF (5 ml). Tras la adición, la mezcla se agitó durante una hora. Después se añadió gota a gota una disolución de 5-nitro-1,3-benzodioxol (0,0012 moles) en DMF (5 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 4 horas a r.t. Se añadió gota a gota una disolución de éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-bromoacético (0,0018 moles) en DMF (5 ml), y la mezcla completa se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. El producto se extrajo con EtOAc (3 veces), y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó hasta sequedad. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones sobre RP-18 (eluyente: (NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/CH₃CN // v/v 90/10-10/90-0/100). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 0,26 g (47,4%), que se usó como intermedio 179 en la etapa siguiente.

b) Preparación del intermedio 180



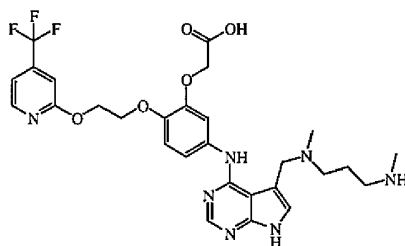
- Se suspendió catalizador de Pd/C al 10% (0,100 g) en THF (100 ml) bajo un caudal de N₂. Se añadió una disolución al 4% de tiofeno (1 ml). Se añadió Intermedio 179 (0,000567 moles). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 25°C en una atmósfera de H₂ hasta que se recogieron 3 equivalentes de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre dicalita. El filtrado se evaporó a presión reducida. La fracción restante se disolvió en DCM y se trató con HCl gaseoso durante 2 min. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo (0,3 g; 61,4%) se usó como el intermedio 180 en la etapa siguiente.

c) Preparación del intermedio 181



Una disolución de intermedio 180 (0,000645 moles), intermedio 32 (0,000774 moles) y HCl/dioxano (4N) (0,3 ml,) en 1-butanol (6 ml) se calentó a 100°C durante 30 min. La mezcla obtenida se usó como el intermedio 181 (0,2 HCl) en la etapa siguiente

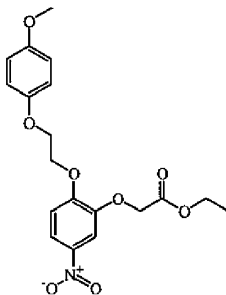
d) Preparación del intermedio 182



Se añadió Intermedio 181 (máx. 0,000645 moles) a una disolución al 36% de HCl (3 ml) en H₂O (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una mezcla de LiOH (0,003225 moles) y THF (6 ml) en 5 ml de H₂O, y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (carbonato de amonio al 0,5% en H₂O/MeOH/CH₃CN desde 75/25/0 hasta 0/50/50 durante 44 min., después desde 0/50/50 hasta 0/0/100 durante 13 min.; Shandon 8 µm, Hyperprep C18 HS DBS 50 mm por 16,5 cm). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a presión reducida, produciendo 0,025 g (5,20%) de intermedio 182.

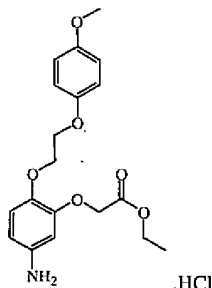
Ejemplo A51

a) Preparación del intermedio 183



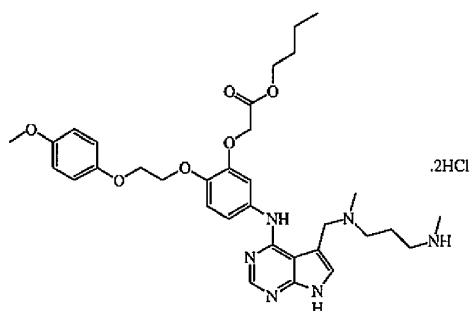
Una disolución de 4-metoxifenol (0,01494 moles) y K₂CO₃ (0,01494 moles) en DMF anhidra (80 ml) se calentó a 60°C durante 30 minutos (apareció pigmentación púrpura fuerte). Se añadió intermedio 115 (0,01149 moles), y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 22 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo. El producto se extrajo con tolueno (3 x). La fracción orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. el aceite se purificó mediante HPLC (carbonato de amonio al 0,5% en H₂O/CH₃CN desde 80/20 hasta 0/100 durante 60 min., después 0/100 durante 10 min.; Shandon 8 µm, Hyperprep C18 HS DBS 50 mm por 16,5 cm). Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para dar un aceite amarillo, produciendo 0,380 g (8,45%) de intermedio 183.

b) Preparación del intermedio 184



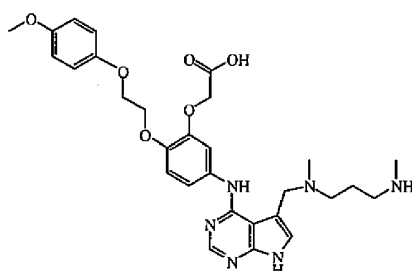
Se suspendió Pd/C al 10% (0,100 g) en THF (50 ml) bajo un caudal de N₂. Se añadió una disolución al 4% de tiofeno (0,1 ml), y después se añadió intermedio 183 (0,000971 moles). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ hasta que se recogieron 3 equivalentes de H₂. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre dicálita. La disolución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se trató con HCl gaseoso durante 5 minutos. El disolvente se eliminó a vacío para dar 0,5025 g (93,66%) de un sólido, que se usó como intermedio 184 (.HCl) en la etapa siguiente.

c) Preparación del intermedio 185



Una disolución de intermedio 184 (0,001262 moles), intermedio 32 (0,001514 moles) y HCl/dioxano (4N) (0,5 ml) en 1-butanol (10 ml) se calentó a 100°C durante 30 minutos, produciendo intermedio 185 (0,2 HCl), que se usó como tal en la etapa siguiente.

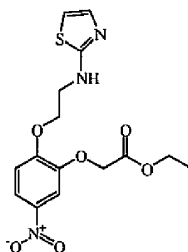
5 d) Preparación del intermedio 186



Se añadió intermedio bruto 185 (máx. 0,001262 moles) a una disolución al 36% de HCl (6 ml) en H₂O (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una mezcla de LiOH (0,00631 moles) y THF (12 ml) en 5 ml de H₂O, y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 10 horas. Se añadieron otros 5 equivalentes de LiOH (0,00631 moles) disueltos en 5 ml de H₂O, y el calentamiento se continuó durante una hora adicional. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (carbonato de amonio al 0,5% en H₂O/MeOH/CH₃CN desde 75/25/0 hasta 0/0/100 durante 57 min., después 0/0/100 durante 4 min.; Shandon 8 µm, Hyperprep C18 HS DBS 50 mm por 16,5 cm). Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron a presión reducida, produciendo 0,040 g (4,9%) de intermedio 186.

Ejemplo A52

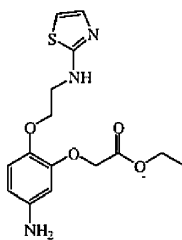
a) Preparación del intermedio 187



Una disolución de éster etílico del ácido (2-hidroxi-5-nitrofenoxi)acético (0,009246 moles), (Ph)₃P (0,018493 moles) y 2-(2-tiazolilamino)etanol (0,01387 moles) en THF anhidro (80 ml) se agitó bajo un caudal de N₂ a r.t. mientras se añadió gota a gota una disolución de DIAD (0,018493 moles) en THF anhidro (10 ml). Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas.

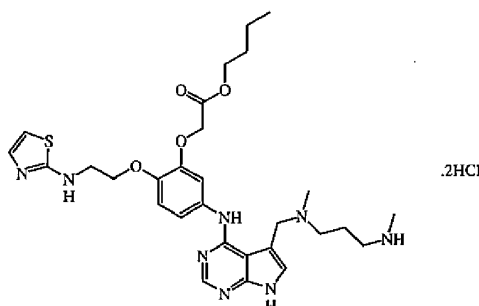
La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O (x2). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC (eluyente: CH₂Cl₂/etanol partiendo con 100/0 durante 15 min., después desde 100/0 hasta 95/5 durante 15 min., después 95/5 durante 5 min., y desde 90/10 hasta 0/100 durante 15 min.; Shandon 25-40 µm, gel de sílice 60, 50 mm por 20 cm). Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida, produciendo 3,2 g (92%) de intermedio 187.

b) Preparación del intermedio 188



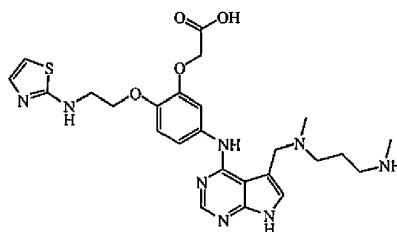
El catalizador de Pd/C al 10% (0,300 g) se suspendió en THF (100 ml), bajo un caudal de N₂. Se añadió una disolución al 4% de tiofeno (1 ml). Se añadió intermedio 187 (0,002722 moles). La mezcla de reacción se agitó a 25°C en una atmósfera de H₂ hasta que se recogieron 3 equivalentes de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre dicalita. El disolvente se eliminó a presión, produciendo 1,44 g (112,9%) de residuo bruto, que se usó como intermedio 188 en la etapa siguiente.

c) Preparación del intermedio 189



Una disolución de intermedio 188 (0,002265 moles), intermedio 32 (0,002718 moles) y HCl/dioxano (4N) (1 ml) en 1-butanol (20 ml) se calentó a 100°C durante 30 min. La mezcla resultante se usó como el intermedio 189 (0,2 HCl) en la etapa siguiente.

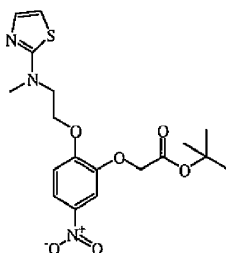
d) Preparación del intermedio 190



Se añadió intermedio 189 (máx. 0,002265 moles) a una disolución al 36% de HCl (10 ml) en H₂O (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una mezcla de LiOH (0,011325 moles) y THF (20 ml) en 5 ml de H₂O, y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó mediante HPLC (bicarbonato de amonio al 0,25% en H₂O/CH₃CN desde 100/0 hasta 50/50 durante 40 min., después 0/100 durante 10 min. y 100/0 durante 10 min.; Shandon 8 µm, Hyperprep C18 HS DBS 50 mm por 16,5 cm). Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron a presión reducida, produciendo 0,120 g (9,60%) de intermedio 190.

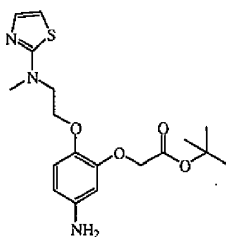
Ejemplo A53

a) Preparación del intermedio 191



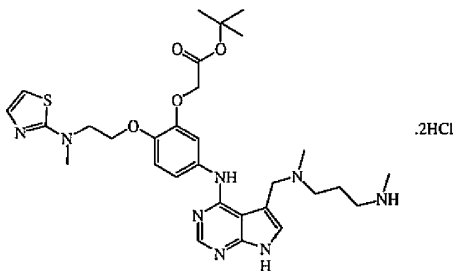
Se trató una disolución de DMF (42 ml) con NaH (0,0158 moles) bajo un caudal de N₂ a r.t. Se añadió gota a gota una disolución de 2-(metil-2-tiazolilamino)etanol (0,0158 moles) en DMF (12 ml), y después la mezcla de reacción se agitó durante una hora. Se añadió gota a gota una disolución de 5-nitro-1,3-benzodioxol (0,0105 moles) en DMF (12 ml), y la agitación se continuó durante una hora. Se añadió gota a gota una disolución de éster 1,1-dimetilético del ácido 2-bromoacético (0,0158 moles) en DMF (12 ml), y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. El producto se extrajo con EtOAc (dos veces), y la capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC (bicarbonato de amonio al 0,5% en H₂O/MeOH/CH₃CN desde 85/15/0 hasta 46/25/29 durante 24 min., después 0/50/50 durante 4 min.; Shandon 8 µm, Hyperprep C18 BDS 100 Å, 50 mm por 20 cm). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporaron a presión reducida, produciendo 3 g (69,55%) de intermedio 191.

b) Preparación del intermedio 192



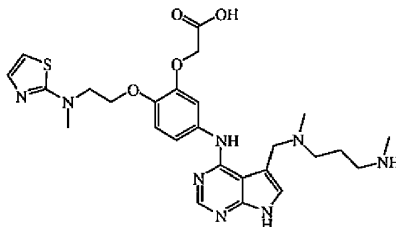
Se suspendió catalizador de Pd/C al 10% (0,300 g) en THF (100 ml), bajo un caudal de N₂. Se añadió una disolución al 4% de tiofeno (1 ml), y después se añadió intermedio 191 (0,00244 moles). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 25°C en una atmósfera de H₂ hasta que se recogieron 3 equivalentes de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre dicalita. El disolvente se eliminó a presión reducida, produciendo 1,09 g (70,6% (60% P) de intermedio 192.

c) Preparación del intermedio 193



Una disolución de intermedio 192 (0,002265 moles), intermedio 32 (0,002718 moles) y HCl/dioxano (4N) (1 ml) en 1-butanol (20 ml) se calentó a 100°C durante 30 min. La mezcla se usó como el intermedio 193 (0,2 HCl) en la etapa siguiente

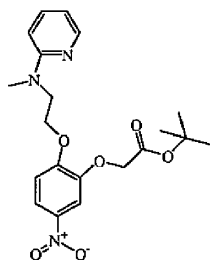
d) Preparación del intermedio 194



Se añadió intermedio 193 (2,265 mmoles) a una disolución al 36% de HCl (10 ml) en H₂O (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una mezcla de LiOH (0,011325 moles) y THF (20 ml) en 5 ml de H₂O, y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (bicarbonato de amonio al 0,25% en H₂O/CH₃CN desde 100/0 hasta 50/50 durante 40 min., después 0/100 durante 10 min. y 100/0 durante 10 min.; Shandon 8 µm, Hyperprep C18 HS DBS 50 mm por 16,5 cm). Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron a presión reducida, produciendo 0,440 g (25,9%) de intermedio 194.

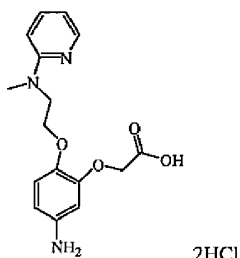
Ejemplo A54

a) Preparación del intermedio 195



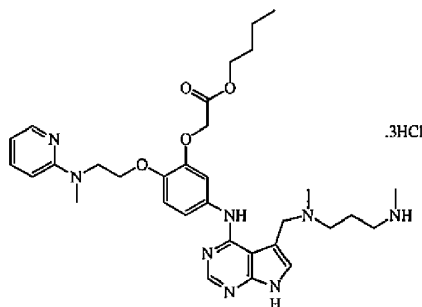
Se trató una disolución de DMF (35 ml) con NaH (0,00898 moles), bajo un caudal de N₂, a r.t. Se añadió gota a gota una disolución de 2-(metil-2-piridinilamino)etanol (0,00898 moles) en DMF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora. Después se añadió gota a gota una disolución de 5-nitro-1,3-benzodioxol (0,00598 moles) en DMF (15 ml), y la agitación se continuó durante 4 horas. Se añadió gota a gota una disolución de éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-bromoacético (0,00898 moles) en DMF (15 ml), y la mezcla completa se agitó durante 18 horas. La reacción se terminó, y la mezcla se vertió en agua con hielo. El producto se extrajo con EtOAc (3 veces), y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo bruto (3,1 g; 74,5%) se usó como el intermedio 195 en la etapa siguiente.

b) Preparación del intermedio 196



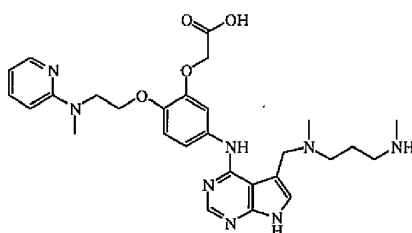
Se suspendió catalizador de Pd/C al 10% (0,5 g) en THF (100 ml), bajo un caudal de N₂. Se añadió una disolución al 4% de tiofeno (1 ml). Se añadió intermedio 195 (0,00595 moles). La mezcla de reacción se agitó a 25°C en una atmósfera de H₂ hasta que se recogieron 3 equivalentes de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre dicalita. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se trató con HCl gaseoso durante 5 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido marrón oscuro bruto (2,3 g; 79,3%) se usó como el intermedio 196 (0,2 HCl) en la etapa siguiente.

c) Preparación del intermedio 197



Una disolución de intermedio 196 (0,001133 moles), intermedio 32 (0,001359 moles) y HCl/dioxano (4N) (0,5 ml) en 1-butanol (10 ml) se calentó a 100°C durante 30 minutos. La mezcla se usó como el intermedio 197 (0,3 HCl) en la etapa siguiente.

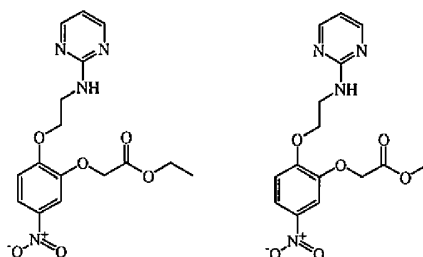
d) Preparación del intermedio 198



Se añadió intermedio 197 (0,001133 moles) a una disolución al 36% de HCl (5 ml) en H₂O (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una mezcla de LiOH (0,005665 moles) y THF (10 ml) en 5 ml de H₂O, y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 10 horas. Se añadió otros 5 equivalentes de LiOH (0,005665 moles) disueltos en 5 ml de H₂O, y el calentamiento se continuó durante una hora adicional. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC (bicarbonato de amonio al 0,25% en H₂O/CH₃CN desde 100/0 hasta 60/40 durante 60 min., después 0/100 durante 10 min.; Shandon 8 µm, Hyperprep C18 HS DBS 50 mm por 16,5 cm). Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron a presión reducida, produciendo 0,200 g (84%) de intermedio 198.

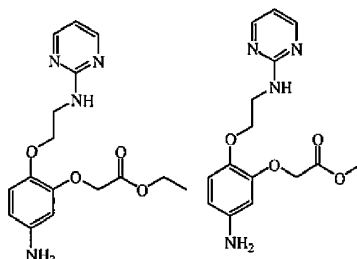
Ejemplo A55

a) Preparación del intermedio 199



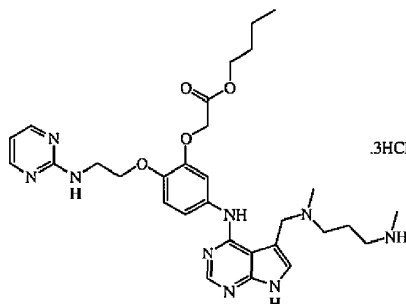
Se agitó una disolución de éster etílico del ácido (2-hidroxi-5-nitrofenoxi)acético (0,009582 moles), (Ph)₃P (0,019163 moles) y 2-(2-pirimidinilamino)etanol (0,014372 moles) en THF anhidro (83 ml) bajo un caudal de N₂ a r.t., mientras se añadió gota a gota una disolución de DIAD (0,019163 moles) en THF anhidro (10 ml). Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. Se añadieron 0,5 eq. adicionales de (Ph)₃P y DIAD y 0,38 eq. de 2-(2-pirimidinilamino)etanol, y la mezcla de reacción se agitó bajo un caudal de N₂ durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en DIPE. El precipitado se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC (carbonato de amonio al 0,5% en H₂O/MeOH desde 70/30 hasta 30/70 durante 24 min.; después 0/100 durante 8 min., Shandon 8 µm, Hyperprep C18 HS DBS 50 mm por 21 cm). Las fracciones de producto se recogieron y se redujeron a presión reducida, produciendo 1 g de intermedio 199. (Mezcla de éster metílico y etílico).

b) Preparación del intermedio 200



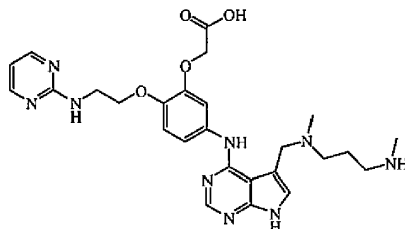
Se suspendió catalizador de Pd/C al 10% (0,100 g) en THF (100 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se añadió una disolución al 4% de tiofeno (1 ml). Se añadió intermedio 199, y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 25°C en una atmósfera de H₂ hasta que se recogieron 3 equivalentes de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre dicalita. El disolvente se eliminó a presión reducida, produciendo 0,169 g de intermedio 200.

c) Preparación del intermedio 201



Una mezcla de intermedio 32 (0,00061 moles) y HCl/dioxano (4N) (0,000265 moles) en butanol (4,5 ml) se añadió al intermedio 200 (0,254 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 30 min. El precipitado se separó por filtración, produciendo intermedio 201 (0,3 HCl).

d) Preparación del intermedio 202



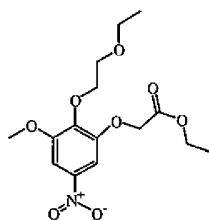
5

Se añadió intermedio bruto 201 (0,000338 moles) a una disolución al 36% de HCl (1,4 ml) en H₂O (2,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una mezcla de LiOH (0,00169 moles) y THF (1,4 ml) en 0,5 ml de H₂O, y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC (bicarbonato de amonio al 0,2% en H₂O/CH₃CN, partiendo con 100/0 durante 10 min., después desde 100/0 hasta 0/100 durante 60 min., después 0/100 durante 10 min.; Shandon 8 µm, Hyperprep C18 BDS 100 Å 50 mm por 21 cm). Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron a vacío, produciendo 0,030 g (15,6%) de intermedio 202.

10

Ejemplo A56

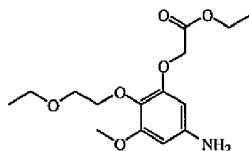
15 a) Preparación del intermedio 203



20

Se suspendió NaH al 60% en aceite mineral (0,03804 moles) en DMF (60 ml). La suspensión se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de 2-etoxi-etanol (0,03804 moles) en DMF (40 ml) durante un período de 10 min. La mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió 4-metoxi-6-nitro-1,3-benzodioxol (0,02536 moles) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a r.t. Se añadió éster etílico del ácido 2-bromoacético (0,03804 moles), y la disolución de la reacción resultante se agitó durante 4 horas adicionales. El disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre salmuera y EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron hasta sequedad, produciendo intermedio 203, que se usó en la etapa de reacción siguiente sin purificación adicional.

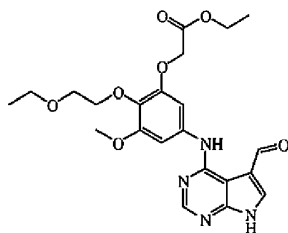
25 b) Preparación del intermedio 204



30

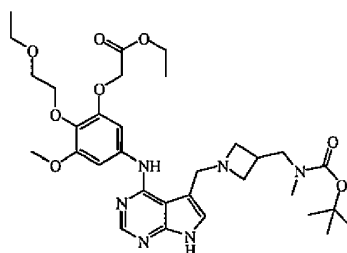
Se disolvió Intermedio 203 (0,02536 moles) en EtOH (100 ml), y esta disolución se hidrogenó a presión atmosférica a r.t. con Pd/C al 10% (1,59 g) como catalizador. Tras la captación de H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración sobre una almohadilla de Celite, y el filtrado se evaporó. Se obtuvo un aceite marrón que se repartió entre una disolución acuosa de NaHCO₃ y EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando mezclas de hexano/EtOAc como eluyentes, produciendo 72% de intermedio 204.

c) Preparación del intermedio 205



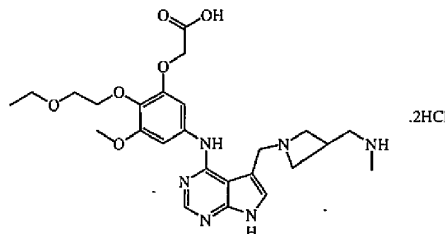
Se añadió una disolución al 37% de HCl (0,230 ml) a una disolución de intermedio 1 (0,01116 moles) e intermedio 204 (0,02233 moles) en CH₃CN (50 ml). La mezcla de reacción se agitó y se puso a reflujo durante 5 horas, y después se calentó a 45°C toda la noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre una disolución acuosa de Na₂CO₃ y EtOAc, y se extrajo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: n-hexano/EtOAc 1:1). Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 3,0 g (60%) de intermedio 205.

d) Preparación del intermedio 206



Una mezcla de intermedio 205 (0,00218 moles) e intermedio 98 (0,00262 moles) en THF (c.s.) se agitó durante una hora a r.t. Se añadió NaBH(OAc)₃ (0,00654 moles). La mezcla de reacción resultante se agitó a r.t. durante 16 horas. La mezcla se concentró, y el concentrado se repartió entre una disolución acuosa de NaHCO₃ y EtOAc, y se extrajo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El intermedio 206 se usó en la etapa de reacción siguiente sin purificación adicional.

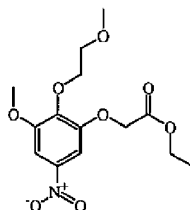
e) Preparación del intermedio 207



Se disolvió intermedio 206 (0,00218 moles) en CH₃CN (30 ml). Se añadieron disolución al 37% de HCl (3 ml) y H₂O (9 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla bruta de reacción se concentró hasta sequedad (a vacío mediante bomba de aceite). El residuo bruto se usó como el intermedio 207 (0,2 HCl) en la etapa de reacción siguiente.

Ejemplo A57

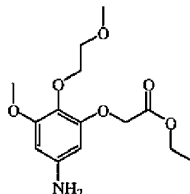
a) Preparación del intermedio 208



Se suspendió NaH al 60% en aceite mineral (0,03804 moles) en DMF (60 ml). La suspensión se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota durante un período de 10 min. una disolución de 2-metoxi-etanol (0,03804 moles) en DMF (40 ml). La mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió 4-metoxi-6-nitro-1,3-benzodioxol (0,02536 moles) en porciones. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a r.t. Se añadió éster etílico del ácido 2-bromoacético (0,03804 moles), y la disolución de la reacción resultante se agitó durante 4 horas adicionales. El

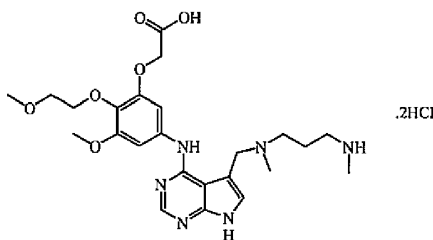
disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre salmuera y EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron, y el disolvente se evaporó, produciendo intermedio bruto 208, que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

b) Preparación del intermedio 209



Una disolución de intermedio 208 (0,02536 moles) en EtOH (100 ml) se hidrogenó a presión atmosférica de H_2 a r.t. con Pd/C al 10% (1,67 g) como catalizador. Tras la captación de H_2 (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración sobre una almohadilla de Celite, y el filtrado se evaporó. Se obtuvo un aceite marrón que se repartió entre una disolución acuosa de NaHCO_3 y EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: mezclas de hexano/EtOAc). Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 81% de intermedio 209.

c) Preparación del intermedio 210

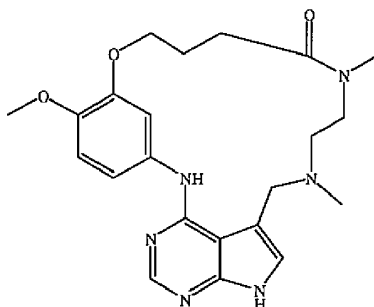


A una disolución de intermedio 32 (0,0037 moles) e intermedio 209 (1,2 equiv.; 0,0045 moles) en CH_3CN (45 ml), se añadió HCl/dioxano (4N) (0,00555 moles), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 80°C . Después se añadió una disolución al 12% de HCl (45 ml). La mezcla se calentó durante 2 horas a 60°C . La mezcla se concentró hasta sequedad, y el residuo se secó a alto vacío, produciendo intermedio 210 (0,2 HCl).

B. Preparación de los compuestos

Ejemplo B1

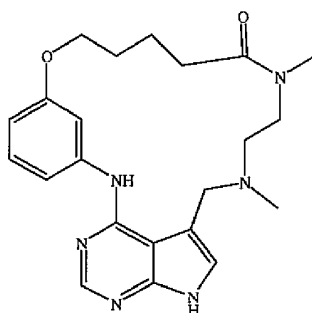
Preparación del compuesto 1



Se disolvió intermedio 8 (0,00025 moles) en DMF (10 ml). Esta disolución se añadió gota a gota a una mezcla de HBTU (2,2 eq., 0,00055 moles) y DIPEA (30 eq., 0,0075 moles) en DMF, usando una bomba peristáltica Watson-Marlow (0,50 rpm). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a r.t. y se paralizó añadiendo NH_3/MeOH (1 ml). El disolvente se evaporó. El residuo se lavó con una disolución ac. saturada de Na_2CO_3 y después se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: mezcla de DCM/MeOH). Los productos se precipitaron en una mezcla de EtOAc/ Et_2O , se separaron por filtración y se secaron. Rendimiento: 0,016 g del compuesto 1.

Ejemplo B2

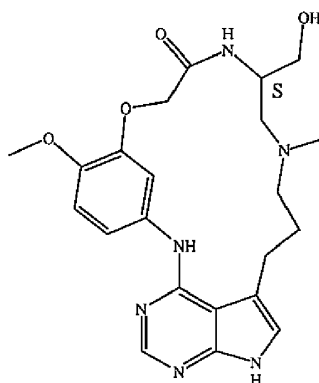
Preparación del compuesto 2



- 5 Se disolvió intermedio 10 (0,00025 moles) en DMF (10 ml). Esta disolución se añadió gota a gota a una mezcla de HBTU (2,2 eq., 0,00055 moles) y DIPEA (30 eq., 0,0075 moles) en DMF, usando una bomba peristáltica Watson-Marlow (0,50 rpm). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a r.t. y después se paralizó añadiendo NH_3/MeOH (1 ml). El disolvente se evaporó. El residuo se lavó con una disolución ac. saturada de Na_2CO_3 y después se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: mezcla de DCM/MeOH). Los productos se precipitaron en una mezcla de EtOAc/Et₂O, se separaron por filtración y se secaron. Rendimiento: 0,015 g del compuesto 2.

Ejemplo B3

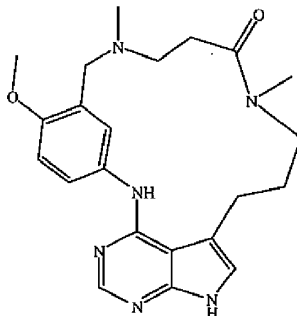
- 10 Preparación del compuesto 3



- 15 Una mezcla de intermedio 17 (0,00076 moles) en MeOH (30 ml) y NaOH (15 ml; 1 N) se agitó durante 16 horas a r.t. Se añadió más NaOH (15 ml; 1 N), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a r.t. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con CH_3CN y después se secó. Rendimiento: 0,236 g del compuesto 3 (70,6%; enantiómero S).

Ejemplo B4

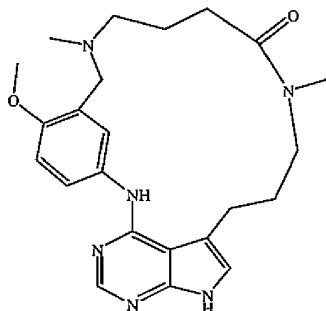
Preparación del compuesto 4



- 20 Una mezcla de intermedio 24 (0,00019 moles) en MeOH (30 ml) y NaOH (15 ml; 1 M) se agitó durante 2 horas a r.t. Esta mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice sobre un filtro de vidrio (eluyente: DCM/(MeOH/ NH_3) 90/10). Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,105 g del compuesto 4.

Ejemplo B5

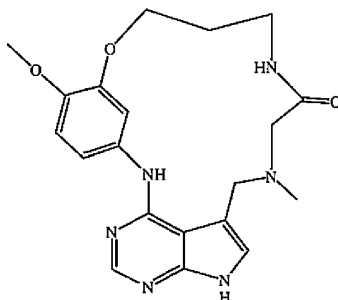
Preparación del compuesto 5



5 Una mezcla de intermedio 27 (0,00007 moles) en MeOH (10 ml) y NaOH (3 ml; 1 M) se agitó durante 1 hora a r.t. Esta mezcla se vertió en H₂O. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo (0,033 g) se purificó mediante HPLC. Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,016 g del compuesto 5 (15,8%).

Ejemplo B6

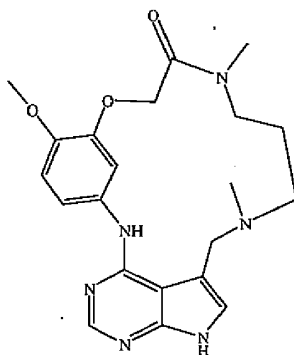
Preparación del compuesto 6



10 Reacción en una atmósfera de N₂. Una mezcla de PyBOP (0,00085 moles) y Et₃N (0,0017 moles) en DMF (25 ml) se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. Se añadió gota a gota una disolución de intermedio 31 (0,00017 moles) en DMF (25 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante una hora a r.t. La mezcla se trató con H₂O (descomposición). El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,026 g del compuesto 6 (38,6%).

Ejemplo B7

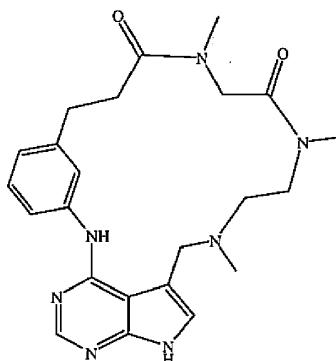
Preparación del compuesto 7



20 Una mezcla de PyBOP (0,0005 moles) y Et₃N (0,0010 moles) en DMF (20 ml) se agitó a r.t. bajo una atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota una disolución de intermedio 34 (0,0001 moles) en DMF (20 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a r.t. Se añadió H₂O (descomposición). El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,022 g del compuesto 7 (53,7%).

Ejemplo B8

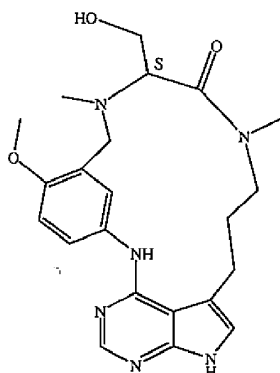
Preparación del compuesto 8



- 5 Reacción en una atmósfera de N_2 . Una mezcla de PyBOP (0,00045 moles) y Et_3N (0,0009 moles) en DMF (20 ml; seca) se agitó bajo un caudal de N_2 . Se añadió gota a gota una disolución de intermedio 38 (0,00009 moles) en DMF (20 ml; seca). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a r.t. Se añadió H_2O (descomposición). El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,032 g del compuesto 8.

Ejemplo B9

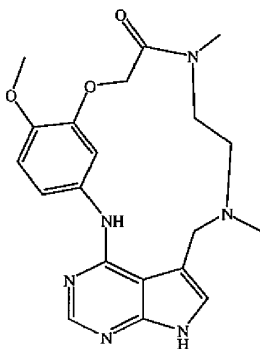
Preparación del compuesto 9



- 10 Una mezcla de intermedio 42 (máx. 0,000317 moles) en MeOH (25 ml) y NaOH (25 ml; 1 N) se agitó durante 2 horas a r.t. Esta mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 μm , 250 g, I.D. 5 cm). Las fases móviles mencionadas se usaron para aplicar un gradiente (fase A: disolución al 0,25% de NH_4HCO_3 en H_2O ; fase B: CH_3OH (opcional); fase C: CH_3CN). Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,120 g del compuesto 9 (enantiómero S). Rendimiento a lo largo de 5 etapas de reacción: 28,3%.

Ejemplo B10

Preparación del compuesto 10

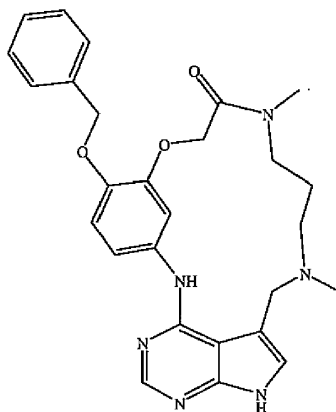


- 20 Una mezcla de PyBOP (4,28 g, 0,0082 moles), Et_3N (0,82 g, 0,0082 moles) y DMF (100 ml) se agitó a r.t. bajo un caudal de N_2 . Se añadió intermedio 44 (0,680 g, 0,0017 moles) en DMF (100 ml) gota a gota a la mezcla, y la agitación se continuó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo, y se añadió H_2O (20 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla se continuó agitando durante 1 hora. Después el

disolvente se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante el método C de HPLC. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad y se evaporaron con MeOH a 60°C. El residuo se agitó en DIPE, se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,275 g del compuesto 10 (42%).

Ejemplo B11

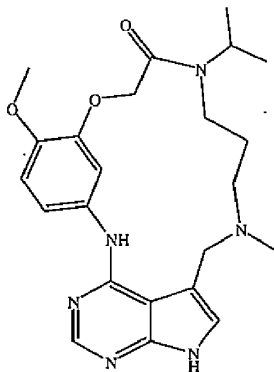
5 Preparación del compuesto 11



Una mezcla de PyBOP (0,26 g, 0,0005 moles) y Et₃N (0,050 g, 0,0005 moles) en DMF (20 ml) se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. Se añadió gota a gota una disolución de intermedio 48 (0,045 g, 0,0001 moles) en DMF (20 ml) a la mezcla. La agitación se continuó durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo, y se añadió H₂O (20 ml) gota a gota. La agitación se continuó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante el método A de HPLC. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad. El residuo se recogió en H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE, se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,026 g del compuesto 11 (59,4%).

15 Ejemplo B12

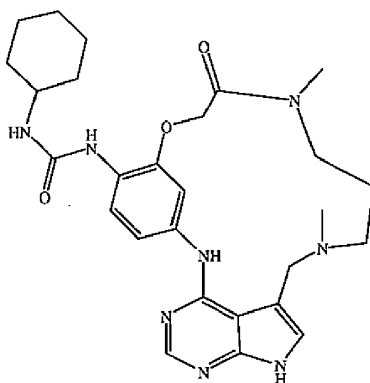
Preparación del compuesto 12



Una mezcla de PyBOP (4,20 g, 0,0080 moles), Et₃N (0,8 g, 0,0080 moles) y DMF (100 ml) se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. Se añadió gota a gota intermedio 54 (0,696 g, 0,0016 moles) en DMF (100 ml). La agitación se continuó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo, y se añadió H₂O (20 ml) gota a gota. La agitación se continuó durante 1 hora. Después el disolvente se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante el método A de HPLC. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad y se evaporaron con MeOH a 60°C. El residuo se agitó en DIPE, se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,338 g del compuesto 12 (48,2%).

25 Ejemplo B13

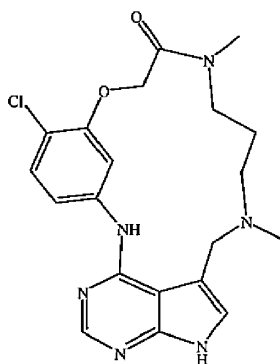
Preparación del compuesto 13



5 Una mezcla de PyBOP (1,836 g, 0,0035 moles) y Et₃N (0,353 g, 0,0035 moles) en DMF (50 ml) se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. Se añadió gota a gota una disolución de intermedio 59 (0,380 g, 0,0007 moles) en DMF (50 ml). La agitación se continuó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo, y se añadió H₂O (20 ml) gota a gota. La agitación se continuó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante el método B de HPLC. Las fracciones puras se recogieron, se evaporaron hasta sequedad, se agitaron en dipe, se separaron por filtración y se secaron. Rendimiento: 0,048 g del compuesto 13.

Ejemplo B14

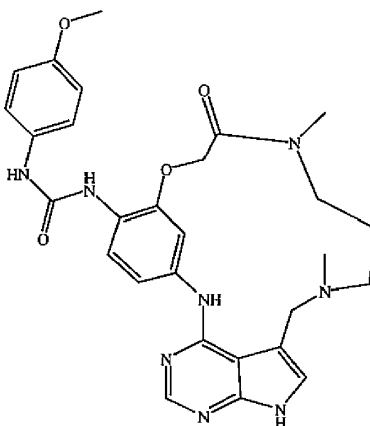
Preparación del compuesto 14



10 Una mezcla de PyBOP (2,080 g, 0,0040 moles), Et₃N (0,400 g, 0,0040 moles) y DMF (50 ml) se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. Se añadió gota a gota intermedio 62 (0,340 g, 0,0008 moles) en DMF (50 ml). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo, y se añadió H₂O (20 ml) gota a gota. La agitación se continuó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante HPLC. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad. Rendimiento: 0,184 g del compuesto 14 (56%).

Ejemplo B15

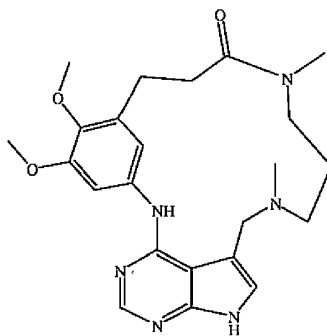
Preparación del compuesto 15



- 5 Una mezcla de PyBOP (1,300 g, 0,0025 moles), Et₃N (0,253 g, 0,0025 moles) y DMF (50 ml) se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. Después se añadió gota a gota intermedio 66 (0,270 g, 0,0005 moles) en DMF (50 ml). La agitación se continuó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo, y se añadió H₂O (20 ml) gota a gota. La agitación se continuó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante el método C de HPLC. Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se agitó en dipe, se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,073 g del compuesto 15.

Ejemplo B16

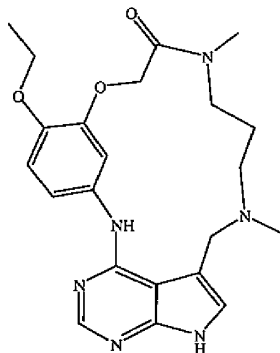
Preparación del compuesto 30



- 10 Una mezcla de intermedio 72 (0,0011 moles) en DMF (75 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de PyBOP (0,0055 moles) y Et₃N (0,011 moles) en DMF (75 ml). La mezcla de reacción se agitó a r.t. bajo una atmósfera de N₂ hasta que la reacción se finalizó. El disolvente se evaporó. El residuo (0,037 g) se agitó en DIPE, se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,015 g del compuesto 30.

Ejemplo B17

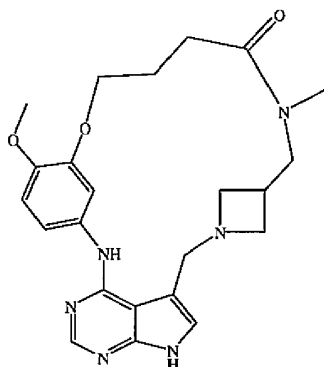
- 15 Preparación del compuesto 63



- 20 Una mezcla de PyBOP (1,450 g, 0,0028 moles) y Et₃N (0,28 g, 0,0028 moles) en DMF (30 ml) se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. Se añadió gota a gota intermedio 76 (0,280 g, 0,0006 moles) en DMF (30 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió H₂O (20 ml) gota a gota, y la agitación se continuó durante 1 hora. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC (método A de HPLC). Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,040 g del compuesto 63 (17%).

Ejemplo B18

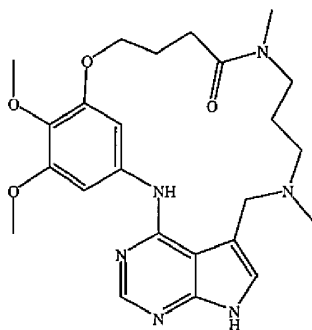
Preparación del compuesto 73



Una mezcla de PyBOP (1,040 g, 0,002 moles) y Et₃N (0,2 g, 0,002 moles) en DMF (25 ml) se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. Se añadió gota a gota una disolución de intermedio 103 (0,180 g, 0,00040 moles) en DMF (25 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo, se añadió H₂O (20 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Subsiguientemente, el disolvente se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 µm, 250 g, I.D. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 3 fases móviles. Fase A: una disolución al 0,25% de NH₄HCO₃ en H₂O; fase B: CH₃OH; fase C: CH₃CN). Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE, se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,070 g del compuesto 73.

Ejemplo B19

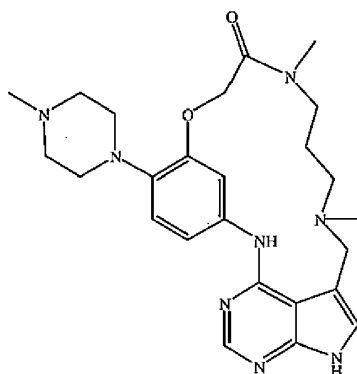
Preparación del compuesto 69



Se añadió intermedio 79 (0,0019 moles) en DMF (10 ml) durante alrededor de 2 horas a una disolución de HBTU (0,0042 moles) y DIPEA (0,0571 moles) en DMF (350 ml), usando una bomba Watson Marlow (0,75 rpm). Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después, se añadieron 2 ml de amoníaco (disolución 7 N en MeOH), y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se evaporó, y el bruto se disolvió en DCM, se lavó con una disolución 1 M de Na₂CO₃, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de DCM/MeOH (+1% de NH₃/MeOH) (relaciones: 100/0 - 70/1 - 60/1 - 50/1). Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se secó (vacío, r.t.) produciendo un sólido blanco. Rendimiento: 0,015 g del compuesto 69.

Ejemplo B20

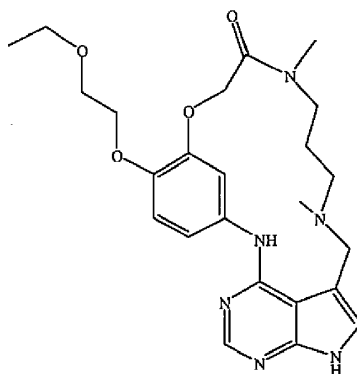
Preparación del compuesto 84



Una disolución de intermedio 143 (bruto; aprox. 0,0009 moles) en DMF (10 ml) se añadió durante un período de 3 horas a una disolución de HBTU (0,73 g, 0,0019 moles) y DIPEA (4,4 ml, 0,0262 moles) en DMF (155 ml), usando una bomba Watson Marlow (0,75 rpm). Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió 1 ml de NH₃ (disolución 7 N en MeOH), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó, y el bruto se disolvió en DCM. La disolución orgánica se lavó con una disolución ac. 1 M de Na₂CO₃, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: una mezcla de DCM/MeOH (relaciones: 100/0 - 70/1 - 60/1 - 50/1 - 40/1 - 30/1). Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se secó (vacío, r.t.) produciendo un sólido blanco. Rendimiento: 0,106 g del compuesto 84.

Ejemplo B21

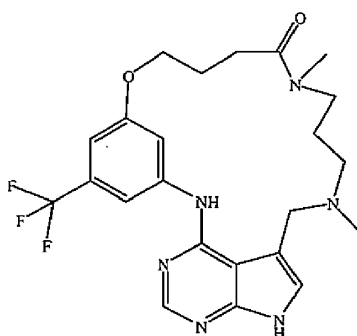
Preparación del compuesto 70



Una mezcla de PyBOP (2,73 g, 0,00524 moles), Et₃N (0,53 g, 0,00524 moles) y DMF (50 ml) se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. Se añadió gota a gota durante 2 horas una mezcla de intermedio 84 (0,51 g, 0,00105 moles) en DMF (80 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió H₂O (20 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó de nuevo durante 1 hora. Después el disolvente se evaporó, y el residuo (4,3 g) se purificó mediante HPLC (se aplicó un gradiente con tampón de NH₄OAc/CH₃CN y MeOH). Tras tratar, se obtuvieron 0,75 g de residuo. Se añadieron H₂O y K₂CO₃ al residuo, y el producto se extrajo con DCM. El disolvente de la capa orgánica se evaporó para producir 0,31 g del compuesto 70 (63%).

Ejemplo B22

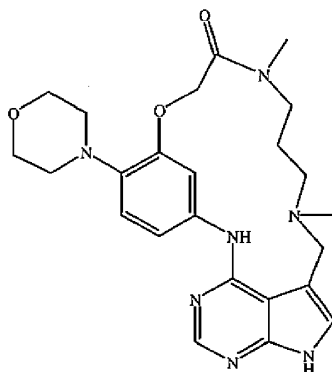
Preparación del compuesto 83



Se añadió intermedio 138 (bruto, máx. 0,0019 moles) en DMF (10 ml) durante alrededor de 2 horas a una disolución de HBTU (1,58 g, 0,0042 moles) y DIPEA (9,7 ml, 0,0571 moles) en DMF (350 ml), usando una bomba Watson Marlow (0,75 rpm). Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después se añadieron 2 ml de NH_3 (disolución 7 N en MeOH), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y el bruto se disolvió en DCM. La disolución orgánica se lavó con una disolución ac. 1 M de Na_2CO_3 , se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH (+1% de $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$) (relaciones: 100/0 - 70/1 - 60/1 - 50/1 - 40/1 - 30/1). Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. Los productos se secaron (vacío, r.t.), produciendo 0,054 g del compuesto 83 (6%) como un sólido blanco.

Ejemplo B23

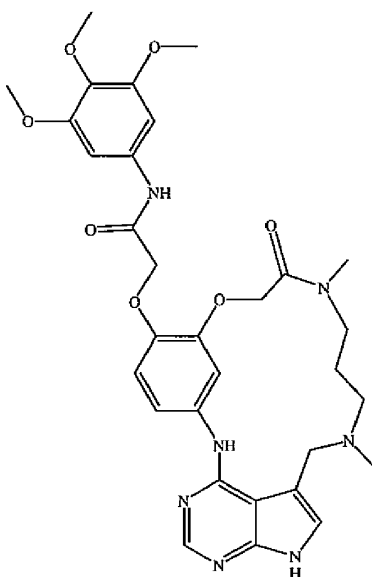
Preparación del compuesto 85



Una disolución de intermedio 148 (bruto; aprox. 0,0009 moles) en DMF (10 ml) se añadió durante un período de 3 horas a una disolución de HBTU (0,73 g, 0,0019 moles) y DIPEA (4,4 ml, 0,0262 moles) en DMF (155 ml), usando una bomba Watson Marlow (0,75 rpm). Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después se añadió 1 ml de NH_3 (disolución 7 N en MeOH), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en DCM. La disolución orgánica se lavó con una disolución ac. 1 M de Na_2CO_3 , se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: una mezcla de DCM/MeOH (relación: 100/0 - 70/1 - 60/1 - 50/1 - 40/1 - 30/1). Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El producto se secó (vacío, r.t.) produciendo 0,089 g del compuesto 85 como un sólido blanco.

Ejemplo B24

Preparación del compuesto 71

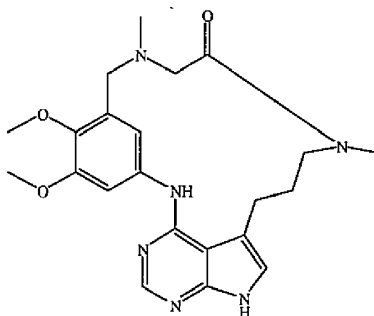


Una mezcla de PyBOP (1,22 g, 0,00235 moles), Et_3N (0,24 g, 0,00235 moles) y DMF (30 ml) se agitó bajo un caudal de N_2 a r.t. Se añadió gota a gota durante 2 horas una mezcla de intermedio 88 (0,30 g, 0,00047 moles) en DMF (40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Subsiguientemente, la mezcla se enfrió en un baño de agua con

hielo, se añadió H₂O (20 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó durante otra hora. Después el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 µm, 250 g, I.D. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 3 fases móviles. Fase A: una disolución al 0,25% de NH₄HCO₃ en agua; fase B: CH₃OH; fase C: CH₃CN). Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,115 g del compuesto 71 (39,5%).

Ejemplo B25

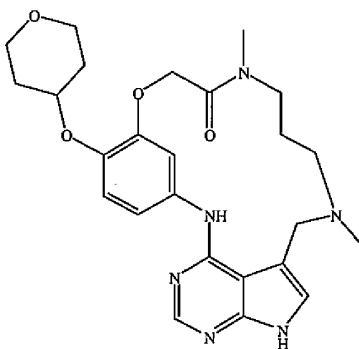
Preparación del compuesto 72



Una mezcla de intermedio 96 (0,0024 moles) en NaOH (58 ml; disolución 1 M) y MeOH (100 ml) se agitó durante 2 horas a r.t. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa ac. se extrajo con más DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución ac. saturada de K₂CO₃, se secaron, se filtraron, y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH. Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se recrystalizó en CH₃CN, se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,099 g del compuesto 72 (10%).

Ejemplo B26

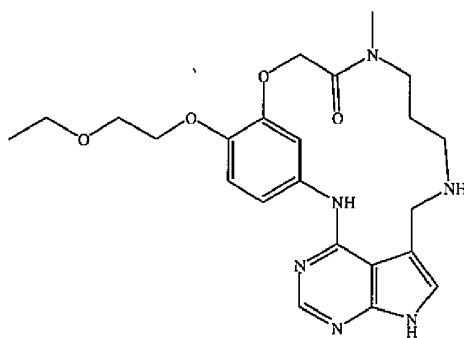
Preparación del compuesto 74



Una disolución de intermedio 107 (0,26 g, 0,00052 moles) en DMF (40 ml) se añadió a r.t. bajo un caudal de N₂ a una mezcla agitada de PyBOP (1,3 g, 0,0025 moles) y Et₃N (0,34 ml, 0,0025 moles) en DMF (40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, y se añadió H₂O (15 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora. Subsiguientemente el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC (RP-18; eluyente: (NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/CH₃CN v/v 100/0 - 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,17 g del compuesto 74.

Ejemplo B27

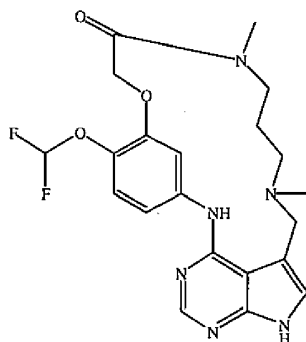
Preparación del compuesto 75



Una disolución de intermedio 110 (0,750 g, 0,0016 moles) en DMF (117 ml) se añadió gota a gota a r.t. bajo un caudal de N₂ a una mezcla agitada de PyBOP (4,11 g, 0,0079 moles) y Et₃N (1,10 ml, 0,0079 moles) en DMF (117 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, y después se añadió H₂O (15 ml), y la agitación se continuó durante 1 hora. Después la mezcla se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC (Shandon Hyperprep® C18 HS BDS; 8 µm, 50 mm por 16,5 cm). Se aplicó un gradiente con 2 fases móviles: (NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/CH₃CN desde 100/0 hasta 80/20 en 10 minutos; después 0/100 durante 8 minutos, y finalmente 100/0 durante 12 minutos. Tras tratar, el polvo se disolvió en MeOH y se concentró a presión reducida. El sólido se secó (vacío, 50°C). Rendimiento: 0,230 g del compuesto 75 (31% de rendimiento).

Ejemplo B28

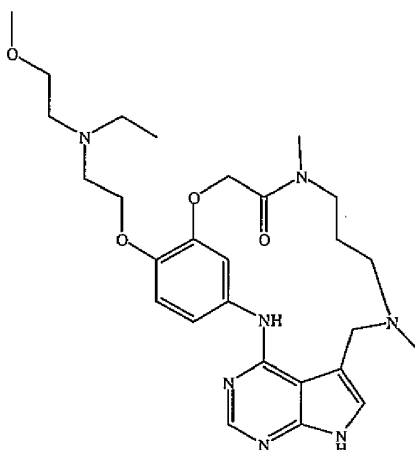
Preparación del compuesto 76



Una disolución de intermedio 114 (bruto; máx. 0,00226 moles) en DMF (115 ml) se añadió muy lentamente (durante 1 una hora usando una bomba peristáltica Marlow) a una disolución de HBTU (1,896 g, 0,005 moles) y DIPEA (0,0565 moles) en DMF (55 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional y después se paralizó con 4 ml de NH₃ 7 N en MeOH. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, y el residuo se repartió entre DCM y una disolución ac. saturada de K₂CO₃. La capa ac. se extrajo con más DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución ac. saturada de K₂CO₃, se secaron, se filtraron, y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: gradiente de DCM/MeOH). Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se recristalizó en CH₃CN, se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,043 g del compuesto 76 (4% de rendimiento).

Ejemplo B29

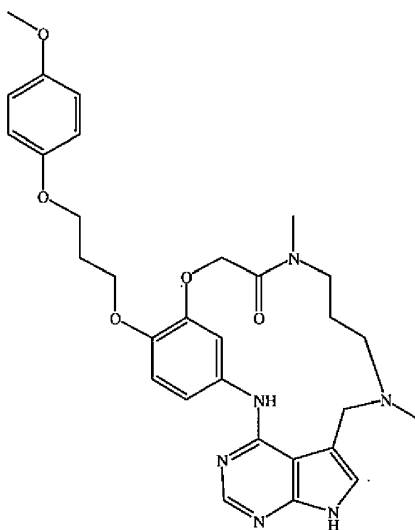
Preparación del compuesto 77



5 Una disolución de intermedio 119 (bruto; 0,1 g, máx. 0,00018 moles) en DMF (25 ml) se añadió gota a gota a r.t. bajo un caudal de N₂ a una mezcla agitada de PyBOP (0,468 g, 0,0009 moles) y Et₃N (0,126 ml, 0,0009 moles) en DMF (25 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, y después se añadió H₂O (20 ml), y la agitación se continuó durante 1 hora. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC (RP-18; eluyente: (NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/CH₃CN v/v 100/0 - 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,004 g del compuesto 77.

Ejemplo B30

Preparación del compuesto 78

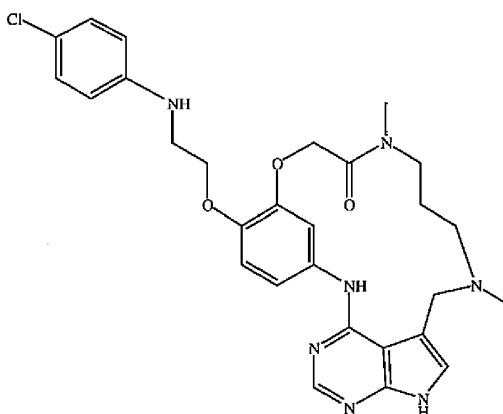


10 Una disolución de intermedio 123 (0,287 g, 0,000496 moles) en DMF (35 ml) se añadió gota a gota a r.t. bajo un caudal de N₂ a una mezcla agitada de PyBOP (1,29 g, 0,00248 moles) y Et₃N (0,35 ml) en DMF (70 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, y después se añadió H₂O (4,6 ml), y la agitación se continuó durante 1 hora. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante el método B de HPLC. Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó. El sólido se secó (vacío, 50°C). Rendimiento: 0,1828 g del compuesto 78 (65,7%).

15

Ejemplo B31

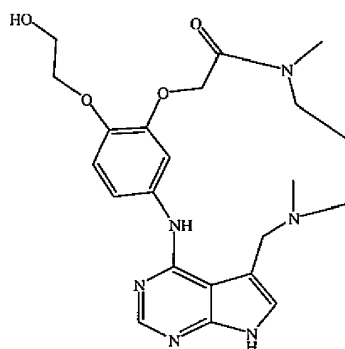
Preparación del compuesto 79



- 5 Una disolución de intermedio 126 (0,1 g, 0,000176 moles) en DMF (13 ml) se añadió gota a gota a r.t. bajo un caudal de N_2 a una mezcla agitada de PyBOP (0,458 g, 0,00088 moles) y Et_3N (0,13 ml) en DMF (13 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, y después se añadió H_2O (1,6 ml), y la agitación se continuó durante 1 hora. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante el método C de HPLC. Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó. El sólido se secó (vacío, $50^\circ C$). Rendimiento: 0,0657 g del compuesto 79 (67,8%).

Ejemplo B32

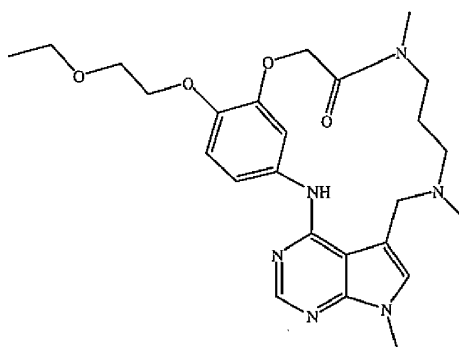
Preparación del compuesto 80



- 10 Una disolución de intermedio 130 (0,160 g, 0,000349 moles) en DMF (25 ml) se añadió gota a gota a r.t. bajo un caudal de N_2 a una mezcla agitada de PyBOP (0,907 g, 0,001745 moles) y Et_3N (0,174 g) en DMF (25 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, y después se añadió H_2O . El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante el método B de HPLC. Tras tratar, el residuo se agitó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,055 g del compuesto 80 (35,7%).

15 Ejemplo B33

Preparación del compuesto 81

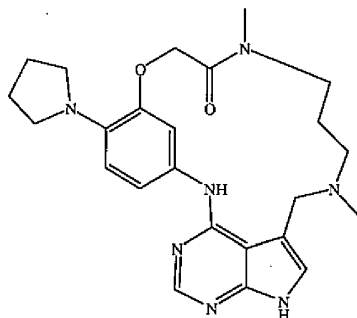


- 20 Una mezcla de compuesto 70 (0,1 g, 0,000213 moles) y Cs_2CO_3 (0,069537 g, 0,000213 moles) en DMF (10 ml) se agitó a r.t. durante 15 minutos. Se añadió CH_3I (0,013286 ml, 0,000213 moles), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. Después el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC (RP-18; eluyente: $(NH_4HCO_3$ al 0,25% en H_2O)/ CH_3CN v/v 100/0 - 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se

evaporó y se coevaporó con tolueno. El residuo se secó (vacío, 50°C). Rendimiento: 0,042 g del compuesto 81 (40.7%).

Ejemplo B34

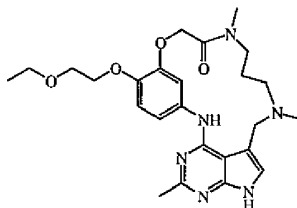
Preparación del compuesto 82



Una disolución de intermedio 134 (0,030 g, 0,0000642 moles) en DMF (30 ml) se añadió gota a gota a r.t. bajo un caudal de N₂ a una mezcla agitada de PyBOP (0,1669 g, 0,000321 moles) y Et₃N (0,0447 ml, 0,000321 moles) en DMF (30 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, y después se añadió H₂O (20 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, y después el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante el método C de HPLC. Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se secó (vacío, 50°C). Rendimiento: 0,008 g del compuesto 82 (27,7%).

Ejemplo B35

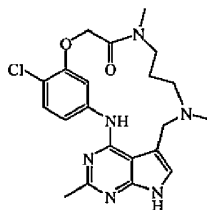
Preparación del compuesto 147



Reacción en una atmósfera de N₂. Una disolución de intermedio 155 (0,00026 moles) en DMF (40 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de PyBOP (0,000779 moles) y Et₃N (0,001298 moles) en DMF (40 ml), y se agitó a r.t. La agitación se continuó durante una hora. Después se añadió H₂O (10 ml), y la mezcla resultante se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones sobre RP-18 (eluyente: (NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/CH₃CN/CH₃OH / v/v 100/0/0-70/30/0-0/50/50). Se recogieron las fracciones deseadas, y se evaporaron hasta sequedad. Después, el producto se volvió a purificar sobre gel de sílice (eluyente: DCM/DCM-CH₃OH 9/1//EtOH v/v 100/0/0-0/100/0-0/0/100). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad. La fracción restante se secó a vacío a 50°C, produciendo 0,025 g (19,9%) de compuesto 147.

Ejemplo B36

Preparación del compuesto 148

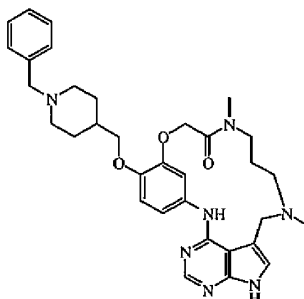


Una disolución de intermedio 157 (0,0000671 moles) en DMF (15 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de PyBOP (0,000201 moles) y Et₃N (0,00036 moles) en DMF (15 ml), y se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. La agitación se continuó durante una hora. Después se añadió H₂O (5 ml), y la mezcla completa se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La fracción restante bruta se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones sobre RP-18 (eluente: (NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/CH₃CN / v/v 100/0-50/50-

0/100). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se secó a vacío a 50°C, produciendo 0,021 g (72,9%) de compuesto 148.

Ejemplo B37

Preparación del compuesto 149



5

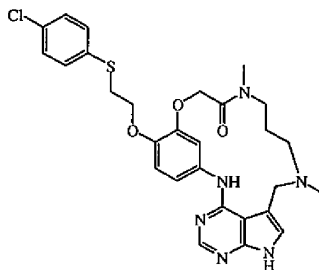
Una disolución de intermedio 161 (0,000332 moles) en DMF (25 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de PyBOP (0,001662 moles) y Et₃N (0,25 ml) en DMF (25 ml), y se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. La agitación se continuó durante una hora, después se añadieron 2 ml de H₂O, y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC (bicarbonato de amonio al 0,25% en H₂O/CH₃CN desde 100/0 hasta 70/30 durante 60 minutos, después 0/100 durante 10 minutos; Shandon 8 μm, Hyperprep C18 BDS 100 Å 50 mm por 16,5 cm).

10

Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido se secó a vacío a 50°C, produciendo 0,047 g (23,7%) de compuesto 149.

Ejemplo B38

15 Preparación del compuesto 150



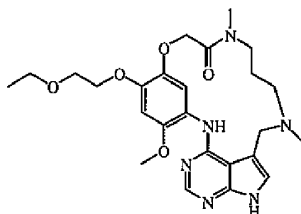
20

Una disolución de intermedio 165 (0,00041 moles) en DMF (30 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de PyBOP (0,002051 moles) y Et₃N (0,3 ml) en DMF (30 ml), y se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. La agitación se continuó durante una hora, después se añadieron 2 ml de H₂O, y la mezcla de reacción resultante se agitó durante una hora a r.t. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC (bicarbonato de amonio al 0,25% en H₂O/CH₃CN desde 100/0 hasta 50/50 durante 40 minutos, después 0/100 durante 10 minutos, y 100/0 durante 10 minutos; Shandon 8 μm, Hyperprep C18 BDS 100 Å 50 mm por 16,5 cm). Las fracciones de producto se recogieron, y se concentraron a presión reducida. El sólido se secó a vacío a 50°C, produciendo 0,110 g (46,8%) de compuesto 150.

25

Ejemplo B39

Preparación del compuesto 151



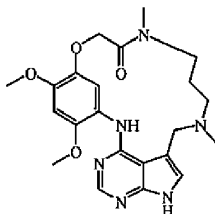
30

Una disolución de intermedio 169 (0,000281 moles) en DMF (50 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de PyBOP (0,000982 moles) y Et₃N (0,001403 moles) en DMF (50 ml), y se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. La agitación se continuó durante una hora, después se añadieron 5 ml de H₂O, y la mezcla completa se agitó durante una hora. La

mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La fracción restante bruta se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones sobre RP-18 (eluyente: (NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/CH₃CN / v/v 100/0-50/50-0/100). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se secó a vacío a 50°C, produciendo 0,035 g (25,0%) de compuesto 151.

5 Ejemplo B40

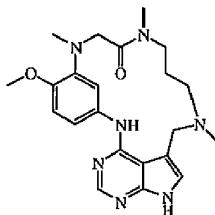
Preparación del compuesto 152



Una disolución de intermedio 173 (0,00017 moles) en DMF (20 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de PyBOP (0,000851 moles) y Et₃N (0,000851 moles) en DMF (20 ml), y se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. La agitación se continuó durante una hora, después se añadieron 10 ml de H₂O, y la mezcla completa se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones sobre RP-18 (eluyente: (NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/CH₃OH/CH₃CN / v/v 75/25/0-0/50/50-0/100). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se secó a vacío a 50°C, produciendo 0,005 g (3,74%) de compuesto 152.

15 Ejemplo B41

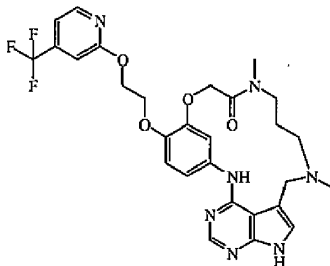
Preparación del compuesto 153



Una disolución de intermedio 178 (0,0000453 moles) en DMF (10 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de PyBOP (0,000136 moles) y Et₃N (0,000226 moles) en DMF (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. La agitación se continuó durante una hora, después se añadieron 5 ml de H₂O, y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones sobre RP-18 (eluyente: (NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/CH₃CN/CH₃OH / v/v 100/0/0-70/30/0-0/50/50). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se secó a vacío a 50°C, produciendo 0,005 g (26,1%) de compuesto 153.

25 Ejemplo B42

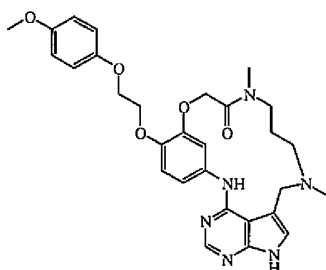
Preparación del compuesto 154



Una disolución de intermedio 182 (0,0000414 moles) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de PyBOP (0,000207 moles) y Et₃N (0,3 ml) en DMF (3 ml), y se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. La agitación se continuó durante una hora. Después se añadieron 0,5 ml de H₂O, y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC (bicarbonato de amonio al 0,2% en H₂O/CH₃CN desde 80/20 hasta 0/100 durante 60 min., después 0/100 durante 10 min.; Shandon 8 μm, Hyperprep C18 BDS 100 Å, 50 mm por 21 cm). Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron a presión reducida. El sólido se secó a vacío a 50°C, produciendo 0,0038 g (15,7%) de compuesto 154.

Ejemplo B43

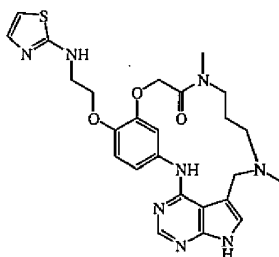
Preparación del compuesto 155



5 Una disolución de intermedio 186 (0,0000708 moles) en DMF (5 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de PyBOP (0,000354 moles) y Et₃N (0,5 ml) en DMF (5 ml), y se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. La agitación se continuó durante una hora. Se añadió H₂O (0,5 ml), y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC (bicarbonato de amonio al 0,25% en H₂O/CH₃CN desde 100/0 hasta 0/100 durante 40 min., después 0/100 durante 10 min.; Shandon 8 μm, Hyperprep C18 BDS 100 Å, 50 mm por 16,5 cm), después (bicarbonato de amonio al 0,25% en H₂O/CH₃CN desde 80/20 hasta 30/70 durante 50 min., después desde 30/70 hasta 0/100 durante 10 min. y 0/100 durante 8 min.; Shandon 8 μm, Hyperprep C18 BDS 100 Å, 50 mm por 16,5 cm). Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron a presión reducida. El sólido se secó a vacío a 50°C, produciendo 0,0141 g (33,5%) de compuesto 155.

Ejemplo B44

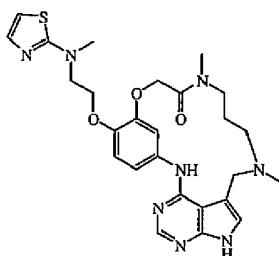
Preparación del compuesto 156



15 Una disolución de intermedio 190 (0,000222 moles) en DMF (15 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de PyBOP (0,00111 moles) y Et₃N (1,5 ml) en DMF (15 ml), y se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. La agitación se continuó durante una hora, después se añadieron 0,5 ml de H₂O, y la mezcla completa se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC (bicarbonato de amonio al 0,25% en H₂O/CH₃CN desde 100/0 hasta 50/50 durante 40 min., después 0/100 durante 10 min.; Shandon 8 μm, Hyperprep C18 BDS 100 Å, 50 mm por 16,5 cm). Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron a presión reducida. El sólido se secó a vacío a 50°C, produciendo 0,0621 g (48,7%) de compuesto 156.

Ejemplo B45

Preparación del compuesto 157

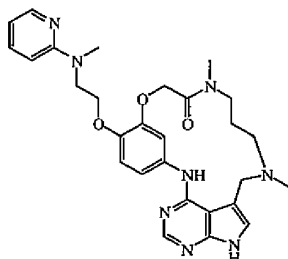


25 Una disolución de intermedio 194 (0,000793 moles) en DMF (50 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de PyBOP (0,00397 moles) y Et₃N (5 ml) en DMF (50 ml), y se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. La agitación se continuó durante una hora. Se añadió H₂O (0,5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC (bicarbonato de amonio al 0,25% en H₂O/CH₃CN desde 90/10 hasta 30/70 durante 40 min., después 0/100 durante 10 min.; Shandon 8 μm, Hyperprep C18 BDS 100 Å, 50 mm por 16,5 cm). Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó adicionalmente (eluyente: DCM/MeOH/etanol desde 100/0/0 hasta 95/5/0 durante 40

min., después 95/5/0 durante 10 min.; y 0/0/100 durante 10 min., Shandon 5 μ m, gel de sílice Kromasil 100 Å 50 mm por 20 cm). Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron a presión reducida. El sólido se secó a vacío a 50°C, produciendo 0,088 g (20,25%) de compuesto 157.

Ejemplo B46

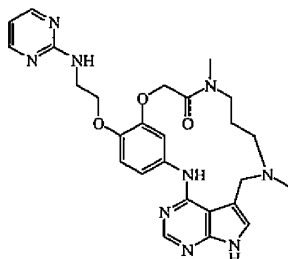
5 Preparación del compuesto 158



Una disolución de intermedio 198 (0,000365 moles) en DMF (27 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de PyBOP (0,001823 moles) y Et₃N (2,7 ml) en DMF (27 ml), y se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. La agitación se continuó durante una hora, después se añadieron 2 ml de H₂O, y la mezcla completa se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC (bicarbonato de amonio al 0,2% en H₂O/CH₃CN desde 80/20 hasta 0/100 durante 60 min., después 0/100 durante 10 min.; Shandon 8 μ m, Hyperprep C18 BDS 100 Å, 50 mm por 21 cm). Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron a presión reducida. El sólido se secó a vacío a 50°C, produciendo 0,129 g (66%) de compuesto 158.

Ejemplo B47

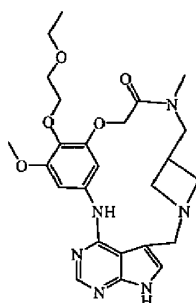
15 Preparación del compuesto 159



Una disolución de intermedio 202 (0,0000653 moles) en DMF (4 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de PyBOP (0,000327 moles) y Et₃N (0,4 ml) en DMF (4 ml), y se agitó a r.t. bajo un caudal de N₂. La agitación se continuó durante una hora, después se añadió 1 ml de H₂O, y la mezcla completa se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC (DCM/CH₃OH/EtOH desde 100/0/0 hasta 90/10/0 40 min., después 90/10/0 durante 10 min. y 0/0/100 durante 10 min.; Shandon 5 μ m, 200 g de gel de sílice Kromasil 100 Å 50 mm por 20 cm). Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron a presión reducida. El sólido se secó a vacío a 50°C, produciendo 0,0188 g (51,7%) de compuesto 159.

Ejemplo B48

25 Preparación del compuesto 160

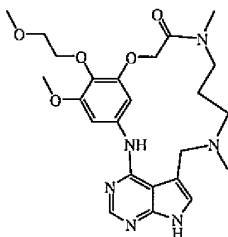


Una disolución de intermedio 207 (0,00218 moles) en DMF (109 ml) se añadió muy lentamente (durante un período de 60 min., usando una bomba peristáltica Marlow) a una disolución de PyBOP (0,00479 moles) y DIPEA (0,0545 moles) en DMF (54 ml). Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora

adicional antes de paralizarla añadiendo 4 ml de amoníaco 7 N en MeOH. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, y el residuo se repartió entre EtOAc y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de DCM-CH₃OH). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron. El residuo se recrystalizó en CH₃CN, se separó por filtración y se secó, produciendo 0,250 g (23%) de compuesto 160.

Ejemplo B49

Preparación del compuesto 161

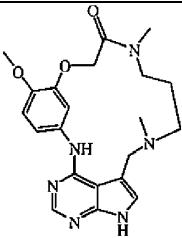
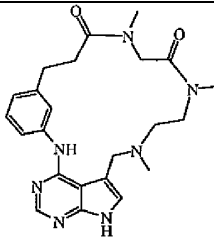
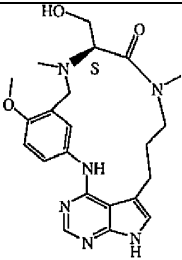
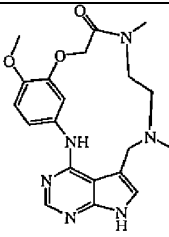
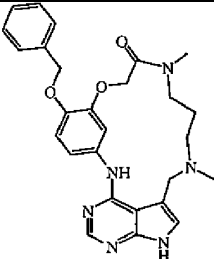
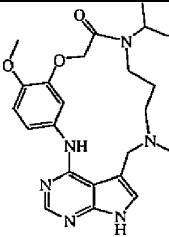
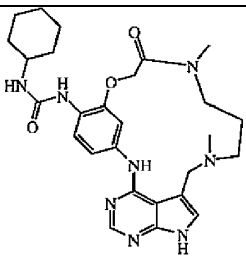
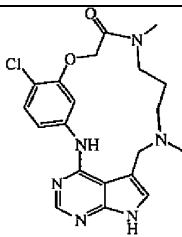
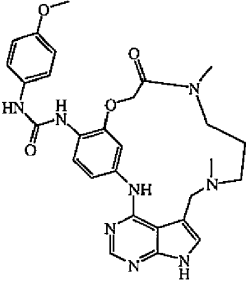
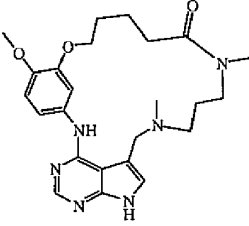


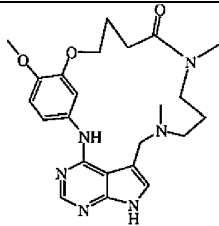
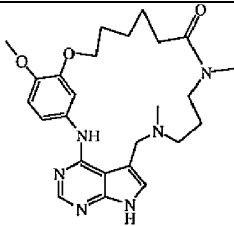
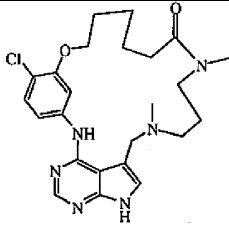
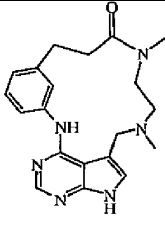
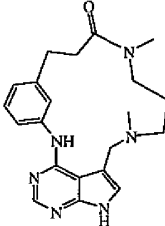
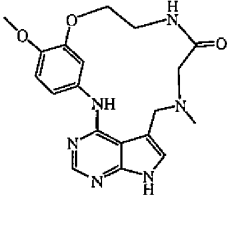
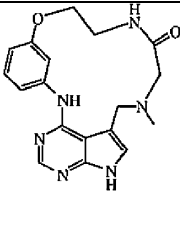
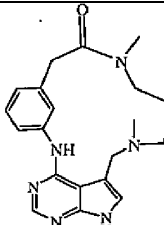
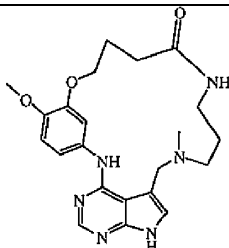
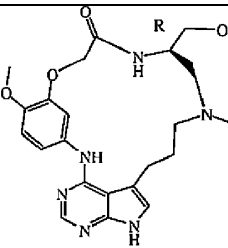
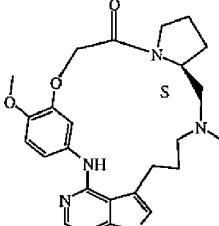
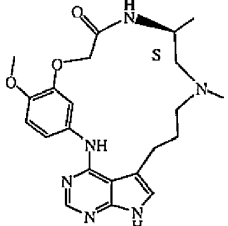
- Una disolución de intermedio 210 (0,0037 moles) en DMF (190 ml) se añadió muy lentamente (durante un período de 60 min., usando una bomba peristáltica Marlow), a una disolución de PyBOP (0,00814 moles) y DIPEA (0,0925 moles) en DMF (95 ml). Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional antes de paralizarla añadiendo 4 ml de amoníaco 7 N en MeOH. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se repartió entre EtOAc y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron, y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de DCM-CH₃OH). Las fracciones de producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se recrystalizó en CH₃CN, se separó por filtración y se secó, produciendo 0,148 g (8,2%) de compuesto 161.

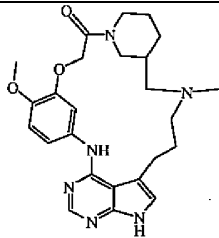
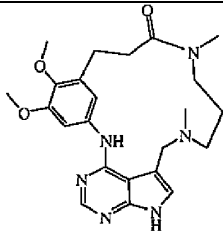
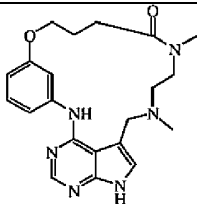
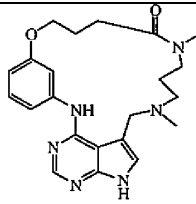
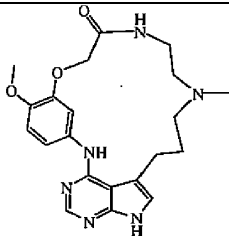
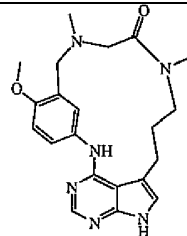
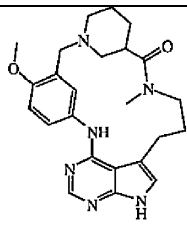
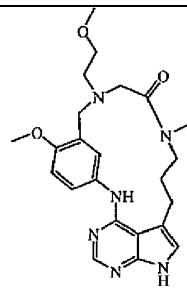
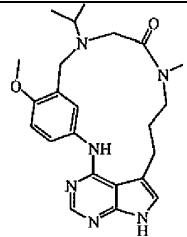
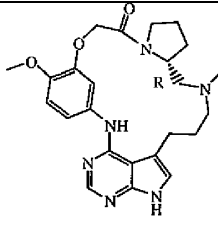
Los compuestos en la Tabla 1 se prepararon de forma análoga a uno de los procedimientos descritos anteriormente, indicado mediante Ej. n°. Los procedimientos ejemplificados se indican mediante un “*”. Todos los compuestos son bases libres.

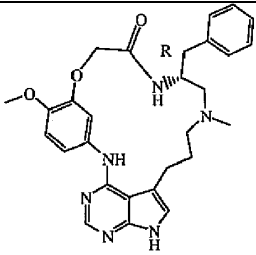
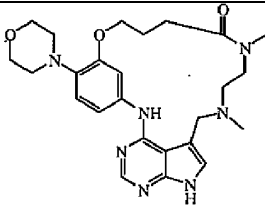
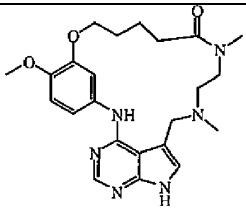
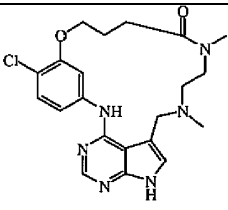
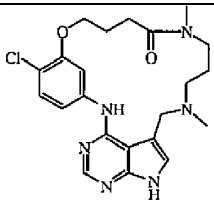
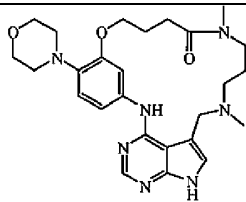
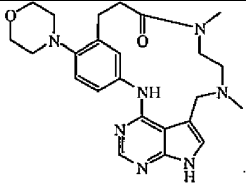
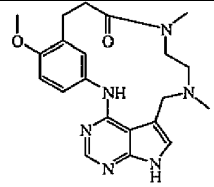
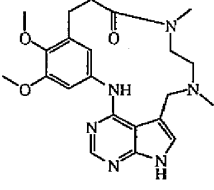
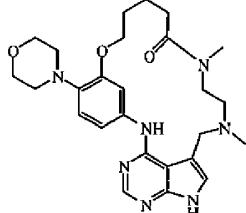
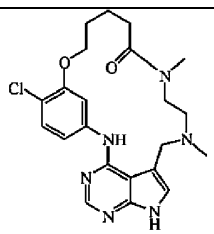
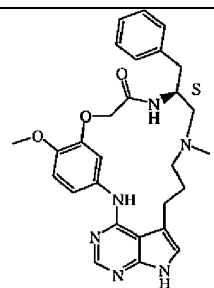
Tabla 1

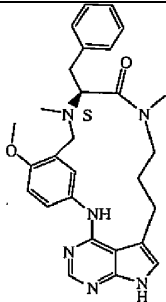
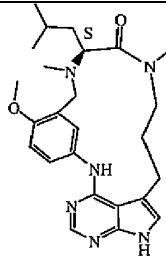
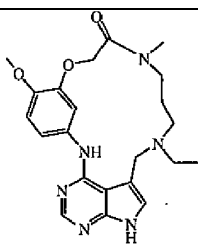
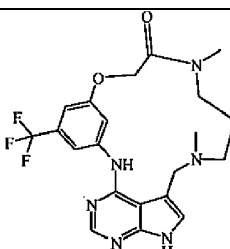
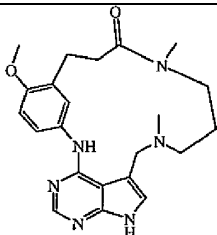
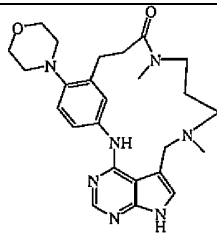
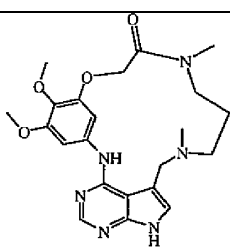
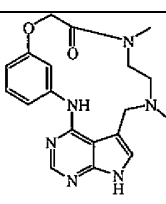
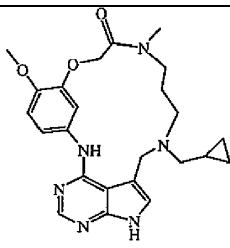
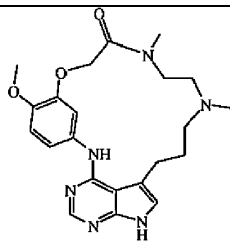
Comp. n° 1; Ej. n° B1*	Comp. n° 2; Ej. n° B2*
Comp. n° 3 (S-enantiómero); Ej. n° B3*	Comp. n° 4; Ej. n° B4*

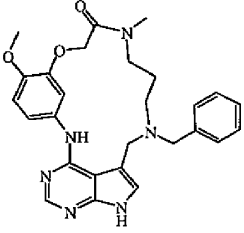
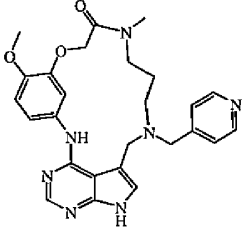
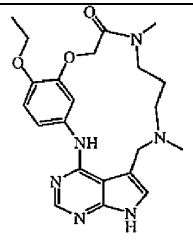
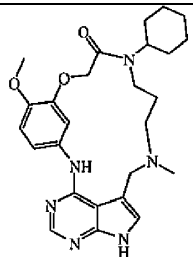
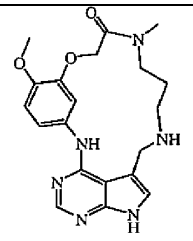
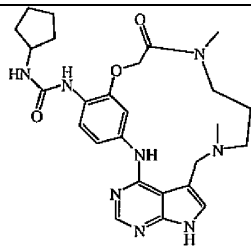
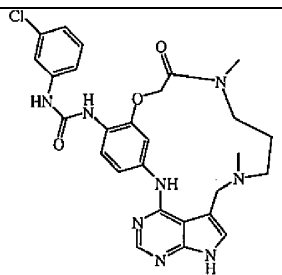
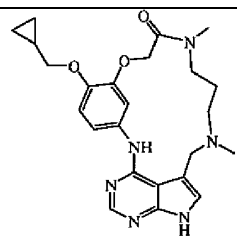
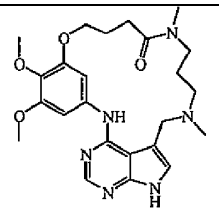
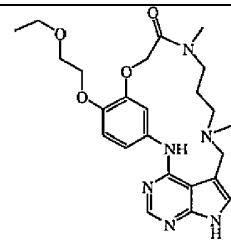
Comp. nº 5; Ej. nº B5*	Comp. nº 6; Ej. nº B6*
	
Comp. nº 7; Ej. nº B7*	Comp. nº 8; Ej. nº B8*
	
Comp. nº 9 (S-enantiómero); Ej. nº B9*	Comp. nº 10; Ej. nº B10*
	
Comp. nº 11; Ej. nº B11*	Comp. nº 12; Ej. nº B12*
	
Comp. nº 13; Ej. nº B13*	Comp. nº 14; Ej. nº B14*
	
Comp. nº 15; Ej. nº B15*	Comp. nº 16; Ej. nº B7

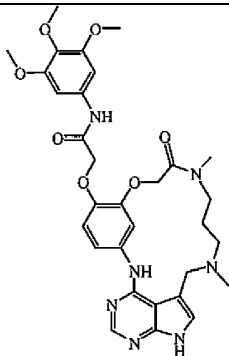
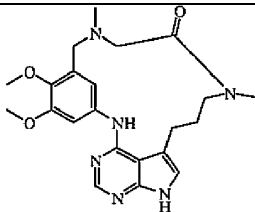
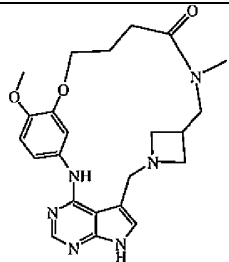
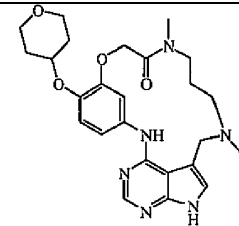
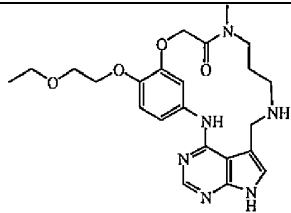
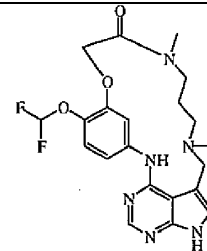
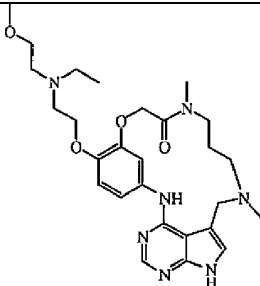
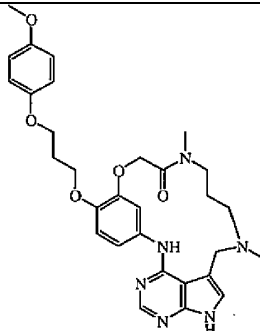
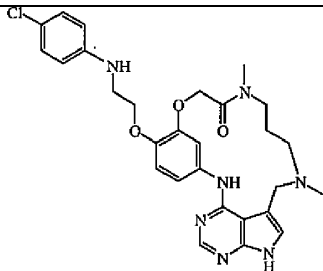
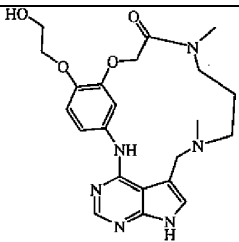
	
Comp. nº 17; Ej. nº B7	Comp. nº 18; Ej. nº B7
	
Comp. nº 19; Ej. nº B7	Comp. nº 20; Ej. nº B16
	
Comp. nº 21; Ej. nº B16	Comp. nº 22; Ej. nº B6
	
Comp. nº 23; Ej. nº B6	Comp. nº 24; Ej. nº B16
	
Comp. nº 25; Ej. nº B7	Comp. nº 26 (R-enantiómero); Ej. nº B3
	

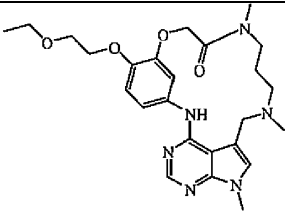
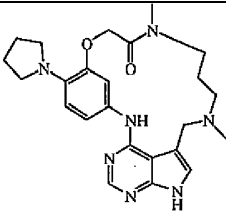
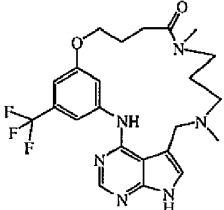
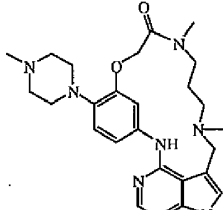
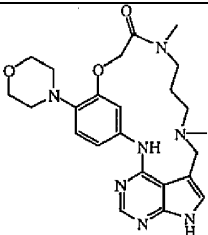
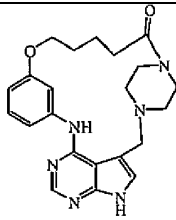
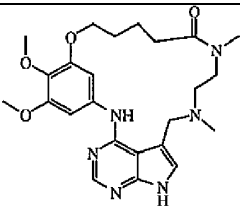
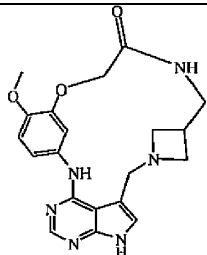
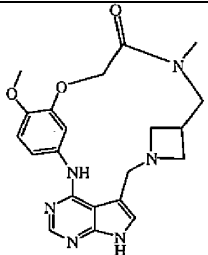
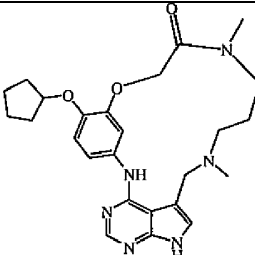
Comp. nº 27 (S-enantiómero); Ej. nº B3	Comp. nº 28 (S-enantiómero); Ej. nº B3
	
Comp. nº 29; Ej. nº B3	Comp. nº 30; Ej. nº B16*
	
Comp. nº 31; Ej. nº B1	Comp. nº 32; Ej. nº B7
	
Comp. nº 33; Ej. nº B3	Comp. nº 34; Ej. nº B4
	
Comp. nº 35; Ej. nº B4	Comp. nº 36; Ej. nº B4
	
Comp. nº 37; Ej. nº B4	Comp. nº 38 (R-enantiómero); Ej. nº B4

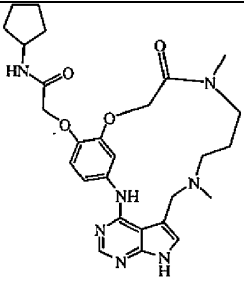
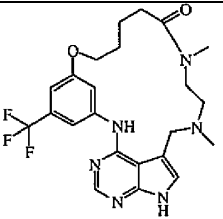
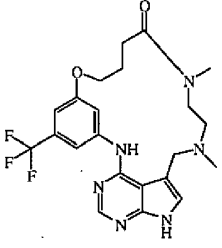
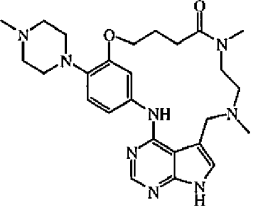
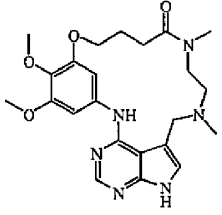
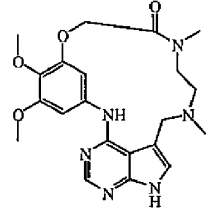
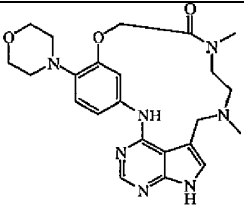
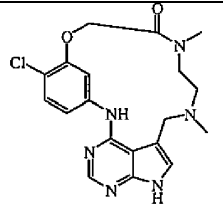
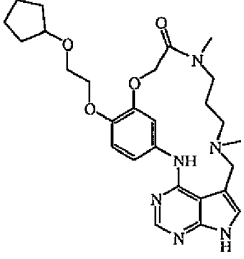
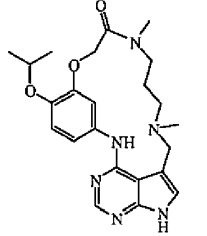
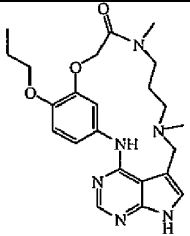
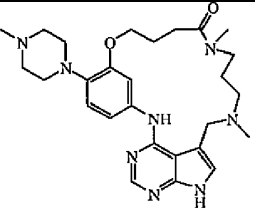
	
Comp. nº 39 (R-enantiómero); Ej. nº B3	Comp. nº 40; Ej. nº B23
	
Comp. nº 41; Ej. nº B1	Comp. nº 42; Ej. nº B1
	
Comp. nº 43; Ej. nº B7	Comp. nº 44; Ej. nº B23
	
Comp. nº 45; Ej. nº B23	Comp. nº 46; Ej. nº B16
	
Comp. nº 47; Ej. nº B 16	Comp. nº 48; Ej. nº B23
	
Comp. nº 49; Ej. nº B 1	Comp. nº 50 (S-enantiómero); Ej. nº B3

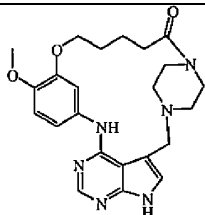
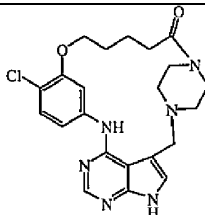
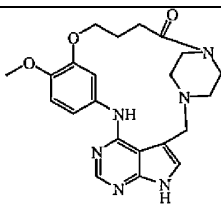
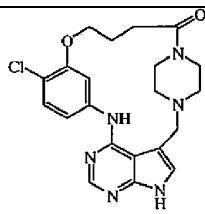
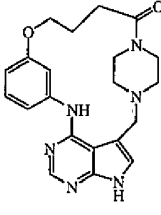
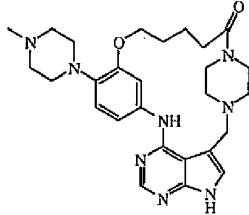
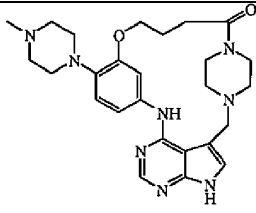
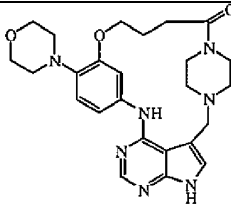
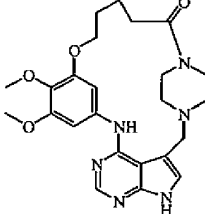
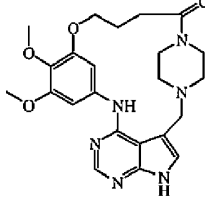
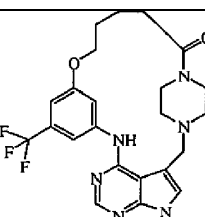
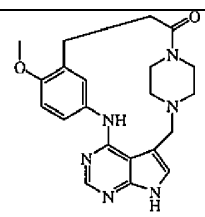
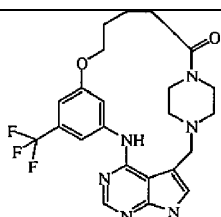
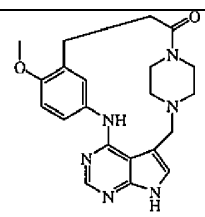
	
Comp. nº 51 (S-enantiómero); Ej. nº B4	Comp. nº 52 (S-enantiómero); Ej. nº B4
	
Comp. nº 53; Ej. nº B7	Comp. nº 54; Ej. nº B7
	
Comp. nº 55; Ej. nº B16	Comp. nº 56; Ej. nº B23
	
Comp. nº 57; Ej. nº B19	Comp. nº 58; Ej. nº B1
	
Comp. nº 59; Ej. nº B7	Comp. nº 60; Ej. nº B3

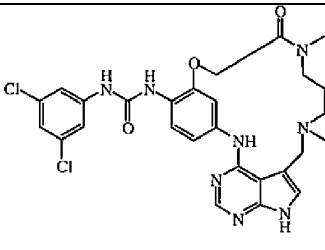
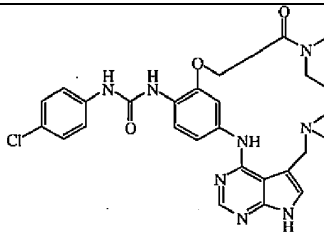
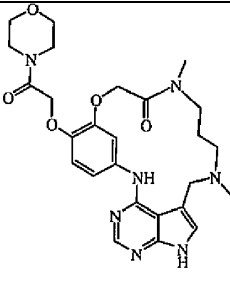
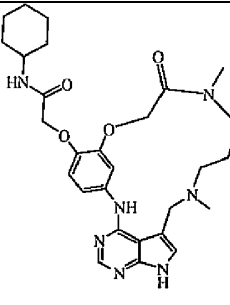
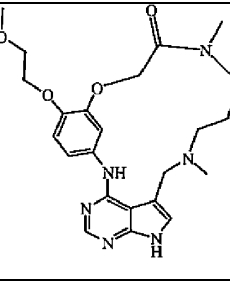
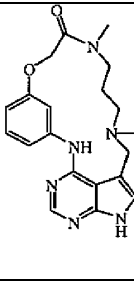
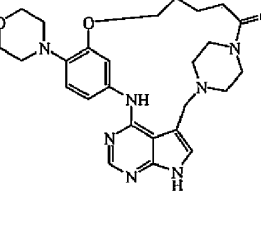
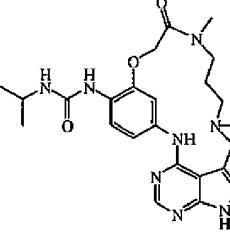
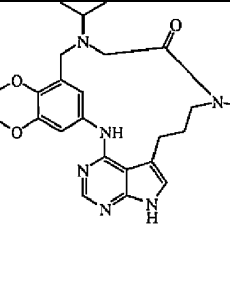
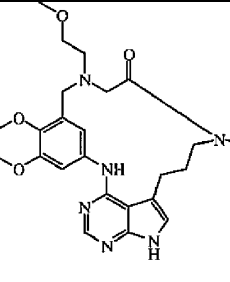
	
Comp. nº 61; Ej. nº B7	Comp. nº 62; Ej. nº B7
	
Comp. nº 63; Ej. nº B17*	Comp. nº 64; Ej. nº B12
	
Comp. nº 65; Ej. nº B7	Comp. nº 66; Ej. nº B 13
	
Comp. nº 67; Ej. nº B 13	Comp. nº 68; Ej. nº B7
	
Comp. nº 69; Ej. nº B19*	Comp. nº 70; Ej. nº B21*

	
Comp. n° 71; Ej. n° B24*	Comp. n° 72; Ej. n° B25*
	
Comp. n° 73; Ej. n° B18*	Comp. n° 74; Ej. n° B26*
	
Comp. n° 75; Ej. n° B27*	Comp. n° 76; Ej. n° B28*
	
Comp. n° 77; Ej. n° B29*	Comp. n° 78; Ej. n° B30*
	

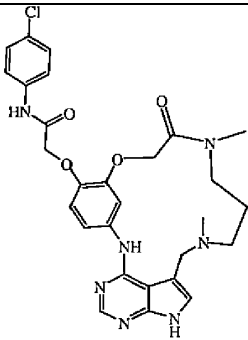
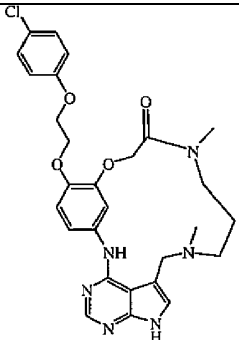
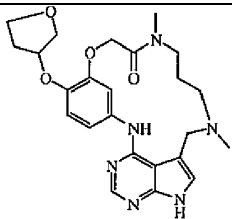
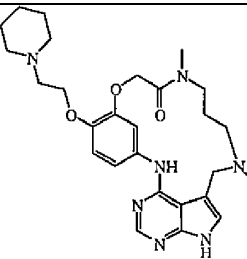
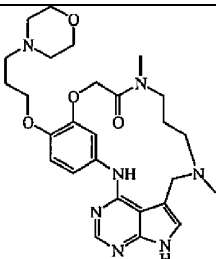
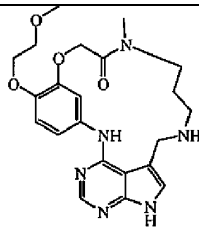
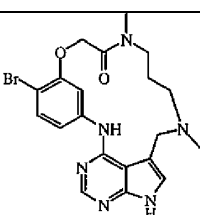
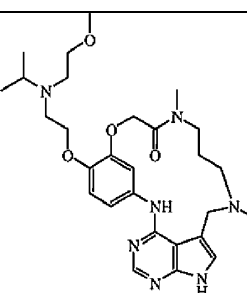
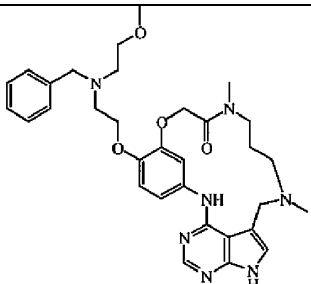
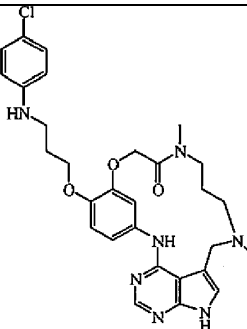
Comp. n° 79; Ej. n° B31*	Comp. n° 80; Ej. n° B32*
	
Comp. n° 81; Ej. n° B33*	Comp. n° 82; Ej. n° B34*
	
Comp. n° 83; Ej. n° B22*	Comp. n° 84; Ej. n° B20*
	
Comp. n° 85; Ej. n° B23*	Comp. n° 86; Ej. n° B2
	
Comp. n° 87; Ej. n° B 19	Comp. n° 88; Ej. n° B18
	
Comp. n° 89; Ej. n° B 18	Comp. n° 90; Ej. n° B26

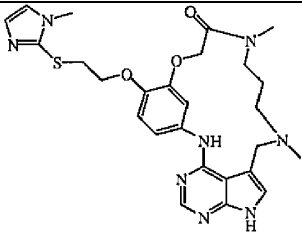
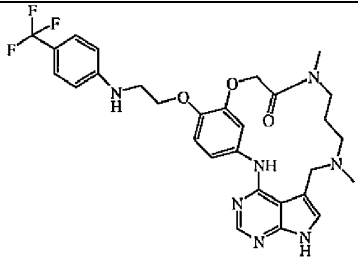
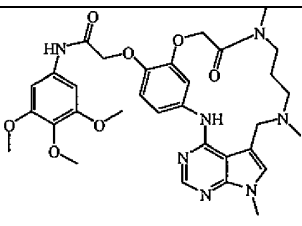
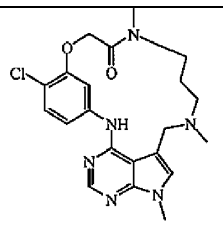
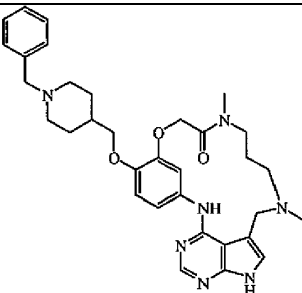
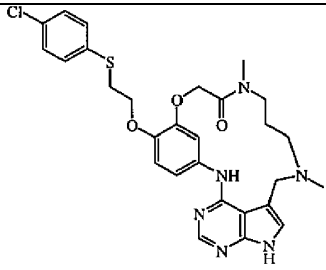
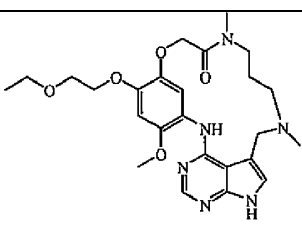
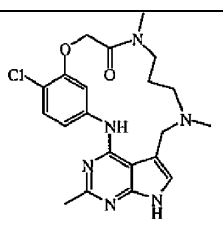
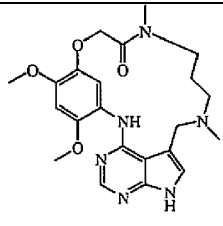
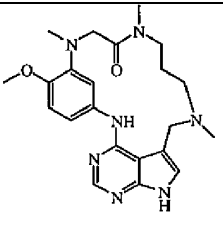
	
Comp. n° 91; Ej. n° B24	Comp. n° 92; Ej. n° B22
	
Comp. n° 93; Ej. n° B22	Comp. n° 94; Ej. n° B20
	
Comp. n° 95; Ej. n° B19	Comp. n° 96; Ej. n° B19
	
Comp. n° 97; Ej. n° B23	Comp. n° 98; Ej. n° B 14
	
Comp. n° 99; Ej. n° B21	Comp. n° 100; Ej. n° B21
	

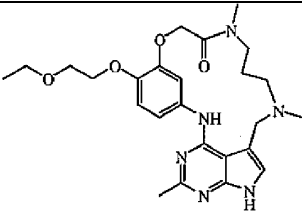
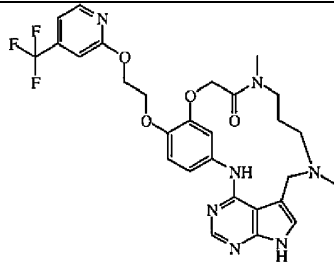
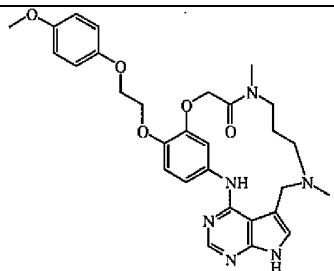
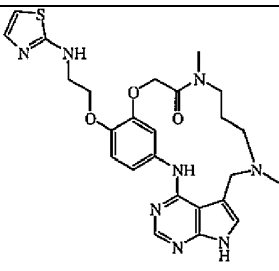
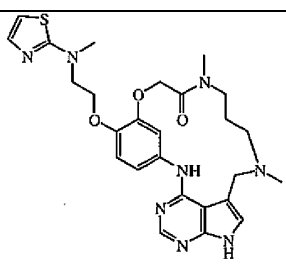
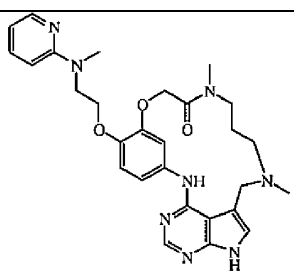
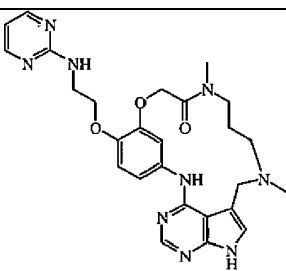
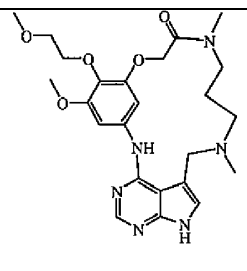
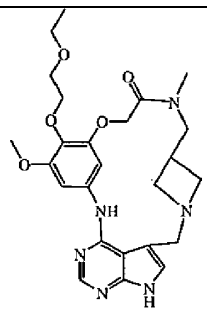
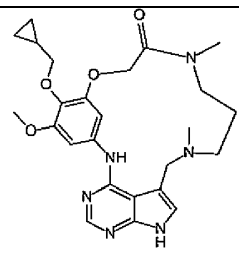
Comp. nº 101; Ej. nº B21	Comp. nº 102; Ej. nº B20
	
Comp. nº 103; Ej. nº B2	Comp. nº 104; Ej. nº B 14
	
Comp. nº 105; Ej. nº B2	Comp. nº 106; Ej. nº B14
	
Comp. nº 107; Ej. nº B1	Comp. nº 108; Ej. nº B20
	
Comp. nº 109; Ej. nº B20	Comp. nº 110; Ej. nº B23
	
Comp. nº 111; Ej. nº B 19	Comp. nº 112; Ej. nº B 19
	
Comp. nº 113; Ej. nº B22	Comp. nº 114; Ej. nº B16
	

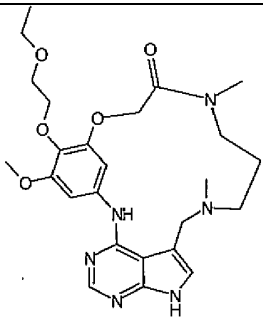
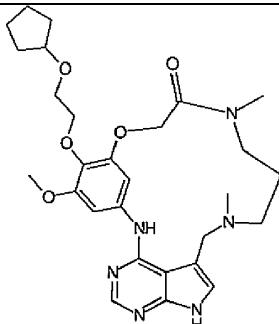
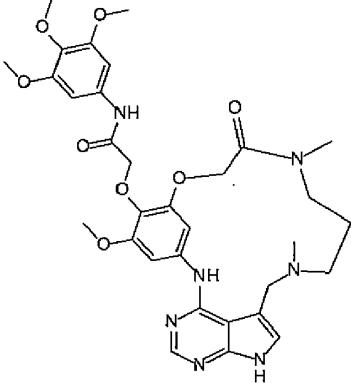
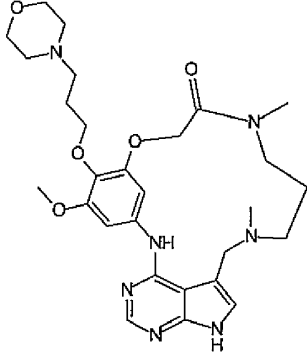
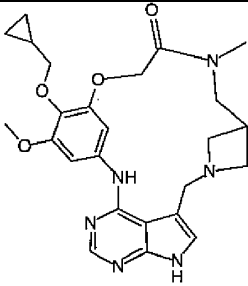
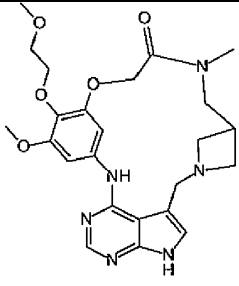
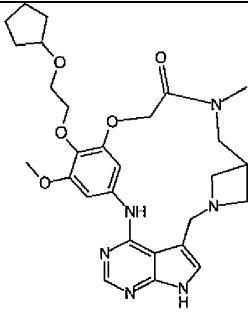
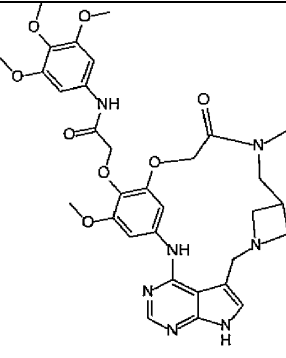
	
Comp. nº 115; Ej. nº B15	Comp. nº 116; Ej. nº B15
	
Comp. nº 117; Ej. nº B24	Comp. nº 118; Ej. nº B24
	
Comp. nº 119; Ej. nº B21	Comp. nº 120; Ej. nº B7
	
Comp. nº 121; Ej. nº B23	Comp. nº 122; Ej. nº B15
	
Comp. nº 123; Ej. nº B25	Comp. nº 124; Ej. nº B25

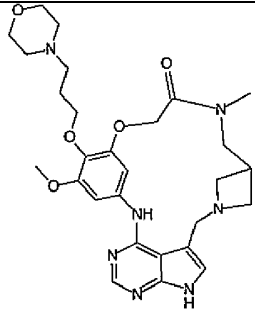
Comp. nº 125; Ej. nº B24	Comp. nº 126; Ej. nº B21
Comp. nº 127; Ej. nº B15	Comp. nº 128; Ej. nº B21
Comp. nº 129; Ej. nº B24	Comp. nº 130; Ej. nº B21
Comp. nº 131; Ej. nº B21	Comp. nº 132; Ej. nº B21

	
Comp. nº 133; Ej. nº B24	Comp. nº 134; Ej. nº B30
	
Comp. nº 135; Ej. nº B26	Comp. nº 136; Ej. nº B26
	
Comp. nº 137; Ej. nº B29	Comp. nº 138; Ej. nº B27
	
Comp. nº 139; Ej. nº B 14	Comp. nº 140; Ej. nº B29
	

Comp. n° 141; Ej. n° B29	Comp. n° 142; Ej. n° B31
	
Comp. n° 143; Ej. n° B26	Comp. n° 144; Ej. n° B31
	
Comp. n° 145; Ej. n° B33	Comp. n° 146; Ej. n° B33
	
Comp. n° 149; Ej. n° B37*	Comp. n° 150; Ej. n° B38*
	
Comp. n° 151; Ej. n° B39*	Comp. n° 148; Ej. n° B36*
	
Comp. n° 152; Ej. n° B40*	Comp. n° 153; Ej. n° B41*

	
Comp. n° 147; Ej. n° B35*	Comp. n° 154; Ej. n° B42*
	
Comp. n° 155; Ej. n° B43*	Comp. n° 156; Ej. n° B44*
	
Comp. n° 147; Ej. n° B45*	Comp. n° 158; Ej. n° B46*
	
Comp. n° 159; Ej. n° B47*	Comp. n° 161; Ej. n° B49*
	
Comp. n° 160; Ej. n° B48*	Comp. n° 162; Ej. n° B49

	
Comp. n° 163; Ej. n° B49	Comp. n° 164; Ej. n° B49
	
Comp. n° 165; Ej. n° B49	Comp. n° 166; Ej. n° B49
	
Comp. n° 167; Ej. n° B48	Comp. n° 168; Ej. n° B48
	
Comp. n° 169 Ej. n° B48	Comp. n° 170 Ej. n° B48

	
Comp. n° 171 Ej. n° B48	

Puntos de fusión

Para varios compuestos, los puntos de fusión se determinaron con un DSC823e (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. La temperatura máxima fue 400°C.

- 5 Los valores son valores pico, y se obtienen con incertidumbres experimentales que están asociados normalmente con este método analítico.

Tabla 2a: Puntos de fusión

Comp. n°	p.f. (°C)	Comp. n°	p.f. (°C)	Comp. n°	p.f. (°C)
7	267,9	59	260,8	73	265,3
53	252,3	60	284,5	74	270,9
54	287,3	10	249,3	75	237,4
55	281,2	64	273,1	78	222,2
57	270,2	70	237,8	79	269,3
81	221,0	137	256,3	155	250,4
89	272,5	141	211,2	149	241,0
91	250,6	142	243,4	150	252,6
119	243,4	144	270,8	160	258,4
133	250,2	145	284,1	161	201,4
134	252,3	157	232,2		
135	257,8	147	251,0		
136	descomp.	156	238,4		
"descomp." significa descomposición					

LCMS

- 10 Para la caracterización mediante LCMS de los compuestos de la presente invención, se usaron los siguientes métodos.

Procedimiento general A

- 15 La medida de HPLC se llevó a cabo usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con degasificador, un muestreador automático, un horno de columna (fijado a 40°C, excepto que se indique de otro modo), un detector de conjunto de diodos (DAD) y una columna como se especifica a continuación en los métodos respectivos. El caudal de la columna se dividió a un detector de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron mediante barrido

desde 100 hasta 1000 en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje capilar fue 3 kV, y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C (DSC). Se usó N₂ como gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos MassLynx-Openlynx de Waters-Micromass.

Procedimiento general B

- 5 La medida de LC se llevó a cabo usando un sistema Acquity UPLC (Waters) (cromatografía de líquidos de ultra prestaciones) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (fijado a 55°C), un detector de conjunto de diodos (DAD) y una columna como se especifica a continuación en los métodos respectivos. El caudal de la columna se dividió a un detector de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron mediante barrido desde 100 hasta 1000 en 0,18 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. El voltaje capilar fue 3,5 kV, y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C (DSC). Se usó N₂ como gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos MassLynx-Openlynx de Waters-Micromass.

Procedimiento general C

- 15 La medida de HPLC se llevó a cabo usando un sistema de cromatografía de líquidos serie 1100 de Agilent que comprende una bomba binaria con desgasificador, un muestreador automático, un horno de columna, un detector UV y una columna como se especifica a continuación en los métodos respectivos. El caudal de la columna se dividió a un espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. El voltaje capilar fue 3 kV, la temperatura del cuadrupolo se mantuvo a 100°C, y la temperatura de desolvatación fue 300°C. Se usó N₂ como gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Chemstation de Agilent.

Método 1 de LCMS

- 25 Además del procedimiento general B: La UPLC (cromatografía de líquidos de ultra prestaciones) de fase inversa se llevó a cabo sobre una columna de etil siloxano/sílice en puente (BEH) C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: 0,1% de ácido fórmico en H₂O/MeOH 95/5; fase móvil B: MeOH) para mantener una condición de gradiente de 95 % A y 5 % B hasta 5 % A y 95 % B en 1,3 minutos, manteniendo durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

Método 2 de LCMS

- 30 Además del procedimiento general A: El calentador de la columna se ajustó a 60°C. Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de CH₃CN; fase móvil B: CH₃CN; fase móvil C: MeOH) para mantener una condición de gradiente de 100 % A a 50 % B y 50 % C en 6,5 minutos, a 100 % B en 0,5 minuto, y manteniendo estas condiciones durante 1 minuto y reequilibrando con 100 % A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

Método 3 de LCMS

- 40 Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de CH₃CN; fase móvil B: CH₃CN; fase móvil C: MeOH) para mantener una condición de gradiente de 100 % A a 1 % A, 49 % B y 50 % C en 6,5 minutos, a 1 % A y 99 % B en 1 minuto, y manteniendo estas condiciones durante 1 minuto y reequilibrando con 100 % A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

Método 4 de LCMS

- 45 Además del procedimiento general A: El calentador de la columna se ajustó a 45°C. La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 0,1% de ácido fórmico en H₂O/MeOH 95/5; fase móvil B: CH₃CN; fase móvil C: MeOH) para mantener una condición de gradiente de 100 % A a 1 % A, 49 % B y 50 % C en 7 minutos y manteniendo estas condiciones durante 1 minuto. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo.

Método 5 de LCMS

Además del procedimiento general A: El calentador de la columna se ajustó a 45°C. La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Atlantis C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 70 % MeOH + 30 % H₂O; fase móvil B: 0,1% de ácido fórmico en H₂O/MeOH 95/5) para

mantener una condición de gradiente de 100 % B a 5 % B + 95 % A en 9 minutos y manteniendo estas condiciones durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl.

Método 6 de LCMS

- 5 Además del procedimiento general C: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna YMC-Pack ODS-AQ C18 (4,6 x 50 mm) con un caudal de 2,6 ml/min. Se usó una ejecución de gradiente desde 95 % de H₂O y 5 % de CH₃CN hasta 95 % de CH₃CN en 4,80 minutos y se mantuvo durante 1,20 minutos. Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1400. El volumen de inyección fue 10 µl. La temperatura de la columna fue 35°C.

Método 7 de LCMS

- 10 Además del procedimiento general C: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna YMC-Pack ODS-AQ C18 (4,6 x 50 mm) con un caudal de 2,6 ml/min. Se usó una ejecución de gradiente desde 95 % de agua y 5 % de CH₃CN hasta 95 % de CH₃CN en 7,30 minutos y se mantuvo durante 1,20 minutos. Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1000. El volumen de inyección fue 10 µl. La temperatura de la columna fue 35°C.

15 Método 8 de LCMS

- Además del procedimiento general C: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna YMC-Pack ODS-AQ C18 (4,6 x 50 mm) con un caudal de 2,6 ml/min. Se usó una ejecución de gradiente desde 88 % de H₂O y 12 % de CH₃CN hasta 88 % de CH₃CN en 3,40 minutos y se mantuvo durante 1,20 minutos. Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 110 hasta 1000. El volumen de inyección fue 10 µl. La temperatura de la columna fue 35°C.

Método 9 de LCMS

- 25 Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para mantener una condición de gradiente de 100 % A a 1 % A, 49 % B y 50 % C en 6,5 minutos, a 1 % A y 99 % B en 1 minuto, y manteniendo estas condiciones durante 1 minuto y reequilibrando con 100 % A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

Método 10 de LCMS

- 30 Además del procedimiento general A: El calentador de la columna se ajustó a 60°C. La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para mantener una condición de gradiente de 100 % A a 50 % B y 50 % C en 6,5 minutos, a 100 % B en 0,5 minuto, y manteniendo estas condiciones durante 1 minuto y reequilibrando con 100 % A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

Tabla 2b: Datos de LCMS – Tiempo de retención (R_t en minutos), pico (MH)⁺, Método de LCMS se refiere al método usado para la LCMS.

Comp. n°	R _t	(MH) ⁺	Método de LCMS	Comp. n°	R _t	(MH) ⁺	Método de LCMS
16	0,72	453	1	8	0,57	436	1
17	0,64	439	1	6	0,68	397	1
18	0,76	467	1	22	0,57	383	1
19	0,96	471	1	23	0,60	353	1
20	0,59	365	1	24	0,52	365	1
7	0,50	411	1	25	0,55	425	1
21	0,60	379	1	5	0,56	423	1
26	2,98	441	2	53	0,53	425	1

ES 2 562 218 T3

Comp. nº	R _t	(MH) ⁺	Método de LCMS
27	0,41	451	1
28	0,43	425	1
29	0,37	465	1
30	0,65	439	1
31	0,80	395	1
32	0,69	409	1
33	0,43	411	1
34	2,63	395	2
4	0,48	409	1
35	0,53	435	1
36	0,55	439	1
37	0,52	423	1
38	0,40	451	1
39	4,78	501	2
3	0,41	441	1
1	0,70	425	1
40	0,88	480	8
41	0,76	439	8
2	0,77	409	1
42	1,02	429	1
43	0,85	443	1
44	0,85	494	8
45	0,71	450	1
46	0,61	395	1
47	0,65	425	1
48	0,68	494	1
49	0,92	443	1
50	4,70	501	2
51	0,70	485	1
52	0,61	451	1
9	0,40	425	1
80	3,49	441	2
82	3,02	450	5
83	1,84	477	6

Comp. nº	R _t	(MH) ⁺	Método de LCMS
54	0,85	449	1
55	1,23,	409	6
56	0,68	464	1
57	0,56	441	1
58	0,55	367	1
59	0,63	451	1
60	0,37	425	1
61	0,93	487	1
15	0,81	545	1
62	0,67	488	1
63	0,62	425	1
11	5,06	487	2
10	0,52	397	1
64	0,82	479	1
12	0,62	439	1
65	0,46	397	1
66	0,78	507	1
67	0,97	549	1
14	0,70	415	1
13	0,87	521	1
68	0,74	451	1
69	1,30	469	6
70	4,48	469	3
71	4,76	620	3
72	0,93	425	6
73	4,41	437	3
74	4,35	481	3
75	4,20	455	3
76	1,46	447	6
78	5,27	561	2
79	5,42	550	2
113	2,28	475	6
114	1,75	393	6
115	2,29	583	6

ES 2 562 218 T3

Comp. nº	R _t	(MH) ⁺	Método de LCMS
84	0,45	479	7
85	1,06	466	6
86	1,46	407	6
87	1,35	469	6
88	3,23	395	3
89	3,62	409	3
90	5,32	465	3
91	4,76	522	3
92	2,14	477	6
93	2,43	463	6
94	0,91	493	6
95	1,44	455	6
96	1,23	427	6
97	1,22	452	6
98	1,57	401	6
99	1,61	509	6
100	1,46	439	7
101	1,53	439	7
102	0,79	507	6
103	1,19	437	6
104	1,69	441	6
105	1,31	423	6
106	1,96	427	6
107	1,48	393	6
108	0,92	505	6
109	0,98	491	6
110	1,51	478	6
111	1,41	467	6
112	1,54	453	6
145	5,19	634	3
146	5,24	429	3
159	4,43	518	9
158	5,23	531	9
157	5,02	537	9

Comp. nº	R _t	(MH) ⁺	Método de LCMS
116	2,01	549	6
117	3,80	524	3
118	3,38	536	4
119	4,02	455	2
120	1,10	381	6
121	1,34	492	6
122	1,23	481	6
123	1,14	453	6
124	1,15	469	6
125	4,06	494	3
126	3,98	510	2
127	1,35	493	6
128	4,08	499	2
129	4,79	560	3
130	4,81	483	3
131	0,73	483	1
132	0,64	469	1
133	5,12	564	2
134	5,47	551	2
135	4,14	467	3
136	3,64	508	3
137	4,07	524	3
138	3,63	441	2
139	0,76	459	1
140	4,06	540	2
141	5,44	588	2
142	5,60	564	2
143	4,50	537	3
144	5,57	584	2
152	3,87	441	10
148	4,87	429	10
151	3,67	499	10
150	6,24	567	9
149	5,07	584	9

Comp. nº	R _t	(MH) ⁺	Método de LCMS
156	4,67	523	9
155	5,41	547	9
147	4,66	483	10
153	4,28	424	10

Comp. nº	R _t	(MH) ⁺	Método de LCMS
154	6,52	586	5
160	0,70	497	1
161	0,63	485	1

C. Ejemplo farmacológico

C1. Obtención de perfiles de cinasas

5 La inhibición *in vitro* de un panel de cinasas se evaluó usando el ensayo de proximidad de centelleo (SPA) como se describe por Cook, N.D. et al., *Advances in Experimental Medicine and Biology* (1991), 36; p. 525-528.

10 En la tecnología SPA, la actividad de la cinasa de interés se mide usando un sustrato biotinilado apropiado que se incuba con la proteína cinasa mencionada anteriormente en presencia de ATP radiomarcado con (³³P). La fosforilación del sustrato mediante (³³P) se mide subsiguientemente 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). La intensidad de centelleo se detecta mediante la obtención de imágenes en un Leadseeker.

Descripción detallada

Todas las cinasas se diluyen previamente 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.

C1.1 PLK-4 humana

15 En un volumen de reacción final de 30 µl, se incuba 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 r.t., la reacción se detiene mediante adición de 40 µl de disolución de parada 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). La placa se centrifuga y se lee para la obtención de imágenes de centelleo en un Leadseeker.

20 La Tabla 3 proporciona los valores de pIC₅₀ de los compuestos según la invención, obtenidos usando el ensayo de cinasa mencionado anteriormente.

Comp. nº	pIC ₅₀ de PLK4
16	6,9
17	6,6
18	6,4
19	6,5
20	6,2
7	7,4
21	6,3
8	< 5
6	6,3
22	5,9
23	5,8
24	6,4
25	6,2

Comp. nº	pIC ₅₀ de PLK4
52	< 5
9	< 5
53	6,9
54	6,6
55	6,1
56	5,3
57	5,4
58	7,3
59	6,8
60	6
61	7
15	7,6
62	6,2

Comp. nº	pIC ₅₀ de PLK4
102	5,4
103	6,2
104	5,7
105	6
106	5,2
107	5,2
108	5,1
109	< 5
110	5,1
111	< 5
112	< 5
113	< 5
114	n.d.

ES 2 562 218 T3

5	< 5
26	n.d.
27	5,2
28	< 5
29	< 5
30	< 5
31	6,1
32	6,3
33	5,3
34	< 5
4	< 5
35	< 5
36	< 5
37	< 5
38	< 5
39	< 5
3	5,8
1	6,9
40	5,9
41	5,6
2	5,5
42	6,1
43	6,3
44	5,8
45	5,5
46	6
47	5,2
48	< 5
49	5,5
50	n.d.
51	< 5
78	7,3
79	7
141	7,4
80	7,2

63	7,1
11	7,3
10	6,9
64	6,6
12	7,1
65	7,1
66	7,4
67	7,2
14	7,3
13	7,6
68	7,4
86	< 5
87	< 5
88	6,3
89	6,6
73	6,7
90	7,5
91	7,6
92	< 5
93	5,2
94	5,3
95	< 5
96	5,3
97	6,1
69	5,7
98	7
99	7,6
70	7,6
100	7,3
101	7,4
83	5,3
134	7,1
75	7,4
142	7,1
82	7,1

115	6,8
116	7,5
117	7,3
118	7,6
119	7,6
120	7,5
121	5,2
122	6,7
85	6,8
84	6,7
72	< 5
123	< 5
124	< 5
125	7,6
74	6,7
135	6,8
126	6,3
136	6,6
127	7,3
137	6,4
128	7,6
138	7,6
129	7,3
130	7,4
71	7,1
76	7,4
139	7,2
131	7,3
132	7,1
77	7,2
140	6,8
144	n.d.
81	7,1
145	5,3
146	6,2

133	7,2	143	7,2		
-----	-----	-----	-----	--	--

n.d.: no determinado

C.2. Ensayo de proliferación celular

La proliferación celular de estos compuestos se ensayó en un panel de diferentes estirpes celulares en presencia de 10% de suero FCS (37°C y 5% (v/v) de CO₂). En una primera etapa, estas células se sembraron y se incubaron durante 24 horas en ausencia de compuesto. En la segunda etapa, las células se incubaron durante 72 horas con los compuestos a ensayar, durante 72 horas. Finalmente, el número de células viables se evaluó en un ensayo de viabilidad celular con Alamar blue.

Descripción detallada

El número de células viables se evaluó mediante incubación durante 4 h (HCT-116, H1299), 6 h (U87-MG) o 24 h (A2780, PC3, MDA-MB-231) con Alamar blue (resazurina 9 µg/ml, ferrocianuro de K 90 µM, ferricianuro de K 90 µM), y el producto fluorescente convertido se cuantificó en un lector de placas fluorescente (544 nm / 590 nm). El efecto de los compuestos se calcula a partir del de las células de control.

Los valores de pIC₅₀ obtenidos para los compuestos ensayados se presentan en la **Tabla 4**.

Compuesto nº	PC-3	A2780	H1299	HCT-116	MDA/MB231	U87MG
16	<5	<5	<5	<5	<5	<5
17	<5	<5	<5	<5	<5	<5
18	<5	<5	<5	<5	<5	<5
19	<5	<5	<5	<5	<5	<5
20	<5	<5	5,0	5,1	<5	<5
7	5,7	6,2	6,0	6,3	5,8	5,9
21	5,4	5,7	5,7	5,8	5,3	5,7
8	<5	<5	<5	<5	<5	<5
6	5,4	5,8	5,8	5,9	5,3	5,8
22	5,2	5,7	5,5	5,7	5,0	5,6
23	5,5	6,0	6,0	5,9	5,3	5,8
24	5,0	5,3	<5	5,4	<5	5,0
25	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
26	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
27	<5	<5	<5	<5	<5	<5
28	<5	<5	<5	<5	<5	<5
29	<5	<5	<5	<5	<5	<5
30	<5	<5	<5	<5	<5	<5
31	<5	5,4	<5	5,2	<5	<5
32	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
33	<5	<5	<5	<5	<5	<5
34	<5	<5	<5	<5	<5	<5

ES 2 562 218 T3

Compuesto nº	PC-3	A2780	H1299	HCT-116	MDA/MB231	U87MG
4	<5	<5	<5	<5	<5	<5
35	<5	<5	<5	<5	<5	<5
36	<5	<5	<5	<5	<5	<5
37	<5	<5	<5	<5	<5	<5
38	<5	<5	<5	<5	<5	<5
39	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3	<5	<5	<5	<5	<5	<5
1	<5	<5	<5	<5	<5	<5
40	<5	<5	<5	<5	<5	<5
41	<5	<5	<5	<5	<5	<5
2	<5	<5	<5	<5	<5	<5
42	<5	<5	<5	<5	<5	<5
43	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
44	<5	<5	<5	<5	<5	<5
45	<5	<5	<5	<5	<5	<5
46	<5	<5	<5	<5	<5	<5
47	<5	<5	<5	<5	<5	<5
48	<5	<5	<5	<5	<5,5	<5
49	<5	<5	<5	<5	<5	<5
50	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
51	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
52	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
53	<5	<5	<5	5,1	<5	<5
54	<5	<5	<5	<5	<5	<5
55	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
56	<5	<5	<5	<5	<5	<5
57	<5	<5	<5	<5	<5	<5
58	5,1	5,5	5,3	5,6	5,0	5,2
59	<5	<5	<5	<5	<5	<5
60	<5	<5	<5	<5	<5	<5
61	<5	<5	<5	<5	<5	<5
15	<5	6,1	<5	6,1	<5	5,7
62	<5	<5	<5	<5	<5	<5

ES 2 562 218 T3

Compuesto nº	PC-3	A2780	H1299	HCT-116	MDA/MB231	U87MG
63	5,6	6,3	5,7	6,2	5,5	5,7
11	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
10	<5	<5	<5	<5	<5	<5
64	<5	<5	<5	<5	<5	<5
12	<5	5,3	<5	5,1	<5	5,2
65	<5	<5	<5	<5	<5	<5
66	5,1	<5	<5	5,3	<5	5,8
67	<5	5,6	5,6	6,1	<5	<5
14	<5	5,4	<5	6,2	<5	6,1
13	<5	6,0	5,4	5,7	<5	5,4
68	5,5	6,2	5,8	6,2	5,7	5,8
86	<5	<5	<5	<5	<5	<5
87	<5	<5	<5	<5	<5	<5
88	<5	<5	<5	5,3	<5	5,0
89	<5	<5	<5	<5	<5	n.d.
73	<5	<5	<5	<5	<5	n.d.
90	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
91	<5	6,1	5,5	5,8	<5	n.d.
92	<5	<5	5,2	<5	<5	n.d.
93	<5	<5	5,9	<5	<5	n.d.
94	5,0	<5	<5	<5	<5	n.d.
95	<5	<5	<5	<5	<5	n.d.
96	<5	<5	<5	<5	<5	n.d.
97	<5	<5	<5	<5	<5	n.d.
69	<5	<5	<5	<5	<5	n.d.
98	<5	<5	<5	5,3	<5	5,2
99	5,2	n.d.	7,4	7,2	<5	n.d.
70	5,4	7,1	6,3	7,0	5,6	5,8
100	5,7	5,8	6,2	5,8	5,2	n.d.
101	5,7	5,8	6,1	5,8	5,1	n.d.
83	<5	<5	5,4	<5	<5	n.d.
102	5,3	5,2	5,6	5,2	<5	n.d.
103	<5	<5	<5	<5	<5	<5
104	<5	<5	<5	<5	<5	<5

ES 2 562 218 T3

Compuesto nº	PC-3	A2780	H1299	HCT-116	MDA/MB231	U87MG
105	<5	<5	<5	<5	<5	<5
106	<5	<5	<5	<5	<5	<5
107	<5	<5	<5	<5	<5	<5
108	<5	<5	<5	<5	<5	n.d.
109	<5	<5	<5	<5	<5	n.d.
110	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
111	<5	<5	<5	<5	<5	<5
112	<5	<5	<5	<5	<5	<5
113	<5	<5	<5	<5	<5	<5
114	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
115	<5	6,0	5,8	6,1	<5	n.d.
116	5,2	7,1	6,2	6,7	5,3	5,4
117	<5	5,4	<5	<5	<5	n.d.
118	5,2	6,4	5,8	6,2	5,2	5,5
119	5,6	6,5	6,0	6,5	5,7	5,8
120	6,0	6,3	6,0	6,4	6,0	6,1
121	<5	<5	<5	<5	<5	<5
122	<5	5,4	5,1	5,2	<5	<5
85	5,3	5,8	5,7	5,7	5,1	5,7
84	5,6	6,3	5,5	6,0	5,4	5,9
72	<5	<5	<5	<5	<5	<5
123	<5	<5	<5	<5	<5	<5
124	<5	<5	<5	<5	<5	<5
125	<5	5,9	5,2	5,3	<5	<5
74	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
135	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
126	5,1	5,7	5,1	5,4	5,0	5,2
136	5,6	6,0	5,3	5,6	5,5	5,8
127	<5	5,3	<5	<5	<5	<5
137	5,5	6,1	5,4	5,9	5,5	5,8
128	5,2	6,4	6,0	6,3	5,3	5,6
138	<5	6,2	5,3	6,0	<5	<5
129	6,0	7,2	6,7	7,1	5,9	6,1
130	5,3	6,3	5,8	6,2	5,5	5,7

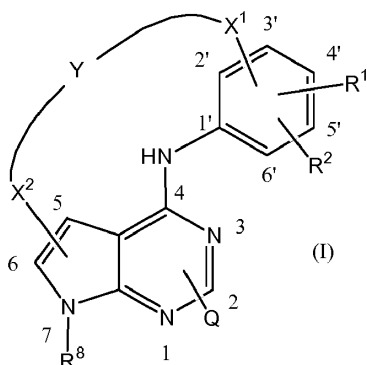
ES 2 562 218 T3

Compuesto nº	PC-3	A2780	H1299	HCT-116	MDA/MB231	U87MG
71	5,2	6,0	5,4	5,7	5,3	5,6
76	5,7	6,1	5,9	5,7	<5	5,6
139	6,0	6,2	6,1	6,3	5,8	6,0
131	5,1	7,3	7,0	7,2	5,5	5,7
132	5,4	5,9	5,4	5,8	5,4	5,7
77	5,5	5,6	5,1	5,5	5,3	5,5
140	5,8	6,0	5,5	6,0	5,8	6,0
78	5,3	5,9	5,6	5,9	5,2	5,4
79	5,4	6,7	6,1	6,6	5,3	5,5
141	5,5	6,7	5,9	6,4	5,4	5,6
80	<5	5,2	<5	<5	<5	<5
133	5,6	7,2	6,7	7,1	5,5	5,6
134	5,2	7,4	6,4	6,9	5,3	5,5
75	<5	6,2	<5	6,1	<5	<5
142	5,0	6,4	5,7	6,2	<5	5,5
82	5,5	5,7	5,7	5,9	5,1	5,8
143	5,3	5,9	5,2	5,8	5,3	5,5
144	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
81	<5	6,7	6,2	6,6	5,7	6,3
145	<5	<5	<5	<5	<5	<5
146	<5	<5	<5	<5	<5	<5
149	6,0	6,5	5	6,4	6,0	6,3
150	5,3	7,2	5	7,2	5,6	n.d.
151	<5	<5	<5	<5	<5	<5
148	5,3	5,8	5,4	5,3	5	5,5
153	5,2	5,7	5,4	5,8	5,1	5,5
147	<5	5,6	<5	<5	<5	<5
154	5,3	6,6	6,2	6,5	5,3	6,00
155	5,6	7,5	6,9	7,2	5,6	6,6
156	5,5	6,3	5,7	6,2	5,5	5,9
157	5,5	6,3	5,9	6,3	5,5	6,0
157	5,6	6,4	6,00	6,3	5,6	6,00
159	5,1	5,8	5,2	5,7	<5	5,5

n.d.: no determinado

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



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 -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-CO-Het¹-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-Het²-CO-NR⁴-alquilo de C₁₋₆-; o -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-NR⁴-CO-alquilo de C₁₋₆-; en los que cada -alquilo de C₁₋₆- en cualquiera de -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-CO-Het¹-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-Het²-CO-NR⁴-alquilo de C₁₋₆-; o -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-NR⁴-CO-alquilo de C₁₋₆- está opcional e independientemente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, fenilo o Het³;

X¹ representa un enlace directo, -O-; -NR⁵- o -alquilo de C₁₋₄-NR⁶-, en el que el resto de -alquilo de C₁₋₄- está directamente unido al anillo de fenilo;

X² representa un enlace directo o -alquilo de C₁₋₄-NR⁷-, en el que el resto de -alquilo de C₁₋₄- está directamente unido al sistema anular de pirrolopidimidina

Q representa hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, Het⁵, -NR⁹R¹⁰, alquilo de C₁₋₄-O-, cicloalquilo de C₃₋₆-O-, Het⁶-O-, Ar¹-O-, alquilo de C₁₋₄-S(O)₁₋₂-, cicloalquilo de C₃₋₆-S(O)₁₋₂-, Het⁷-S(O)₁₋₂-, Ar²-S(O)₁₋₂-, alquilo de C₁₋₄-S- o cicloalquilo de C₃₋₆-S-;

R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno; halo; hidroxilo; alquilo de C₁₋₆; cicloalquilo de C₃₋₆; alquilo de C₁₋₄-O-; cicloalquilo de C₃₋₆-O-; Het⁴; ciano; alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo o alquilo de C₁₋₄-O-; alquilo de C₁₋₄-O- sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄-O-, alquilo de C₁₋₄-O-alquilo de C₁₋₄-O-, fenilo, cicloalquilo de C₃₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆-O-, cicloalquilo de C₃₋₆-NH-CO-, Het⁸-O-, Het⁹-CO-, Ar³-O-, Ar⁶-S-, HetAr¹-S-, tiazolil-NR¹¹-, piridinil-NR¹²-, pirazinil-NH-, alquilo de C₁₋₄-O-alquilo de C₁₋₄-NR¹³-, Ar⁷-NH-, HetAr²-NH-; cicloalquilo de C₃₋₆-O- sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo o alquilo de C₁₋₄-O-; piranil-O-; tetrahidrofuran-O-; Ar⁸-NH-CO-NH-; alquilo de C₁₋₆-NH-CO-NH-; cicloalquilo de C₃₋₆-NH-CO-NH-; cicloalquilo de C₃₋₆-alquilo de C₁₋₄-NH-CO-NR¹⁴-; alquilo de C₁₋₄-O-NR¹⁵-; Ar⁵-NH-;

R³ y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ sustituido con alquilo de C₁₋₄-O-, morfolilino o piperazinilo; o cicloalquilo de C₃₋₆;

R⁵, R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con alquilo de C₁₋₄-O-, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo o piridilo;

R⁸ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ o cicloalquilo de C₃₋₆;

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆;

R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆ o bencilo;

Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁵, Ar⁶, Ar⁷ y Ar⁸ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, amino, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-O-, halo-alquilo de C₁₋₄, polihalo-alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo de C₁₋₄;

Het¹ y Het² representan cada uno independientemente piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidínilo;

Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸ y Het⁹ representan cada uno independientemente morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, en el que dichos Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸ y Het⁹ están independiente y opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, amino, alquilo de C₁₋₄, halo-alquilo de C₁₋₄, polihalo-alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, hidroxi-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo de C₁₋₄;

HetAr¹ y HetAr² representan cada uno independientemente un sistema anular arílico o heteroarílico 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.

2. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que:

Y representa -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-CO-Het¹-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-Het²-CO-NR⁴-alquilo de C₁₋₆-; o -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-NR⁴-CO-alquilo de C₁₋₆-; en los que cada -alquilo de C₁₋₆- en cualquiera de -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-CO-Het¹-alquilo de C₁₋₆-; -alquilo de C₁₋₆-Het²-CO-NR⁴-alquilo de C₁₋₆-; o -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-NR⁴-CO-alquilo de C₁₋₆- está opcional e independientemente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxi, fenilo o Het³;

X¹ representa un enlace directo, -O-; -NR⁵- o -alquilo de C₁₋₄-NR⁶-, en el que el resto de -alquilo de C₁₋₄- está directamente unido al anillo de fenilo;

X² representa un enlace directo o -alquilo de C₁₋₄-NR⁷-, en el que el resto de -alquilo de C₁₋₄- está directamente unido al sistema anular de pirrolopidimidina;

Q representa hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, Het⁵, -NR⁹R¹⁰, alquilo de C₁₋₄-O-, cicloalquilo de C₃₋₆-O-, Het⁶-O-, Ar¹-O-, alquilo de C₁₋₄-S(O)₁₋₂-, cicloalquilo de C₃₋₆-S(O)₁₋₂-, Het⁷-S(O)₁₋₂-, Ar²-S(O)₁₋₂-, alquilo de C₁₋₄-S- o cicloalquilo de C₃₋₆-S-;

R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno; halo; alquilo de C₁₋₆; cicloalquilo de C₃₋₆; alquilo de C₁₋₄-O-; cicloalquilo de C₃₋₆-O-; Het⁴; ciano; alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi o alquilo de C₁₋₄-O-; alquilo de C₁₋₄-O- sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo de C₁₋₄-O-, fenilo o cicloalquilo de C₃₋₆; cicloalquilo de C₃₋₆-O- sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi o alquilo de C₁₋₄-O-; -NH-CO-NH-Ar¹; -NH-CO-NH-alquilo de C₁₋₆; o -NH-CO-NH-cicloalquilo de C₃₋₆;

R³ y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ sustituido con alquilo de C₁₋₄-O-, morfolinilo o piperazinilo; o cicloalquilo de C₃₋₆;

R⁵, R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con alquilo de C₁₋₄-O-, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo o piridilo;

R⁸ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ o cicloalquilo de C₃₋₆;

R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ o cicloalquilo de C₃₋₆;

Ar¹ y Ar² representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, amino, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-O-, halo-alquilo de C₁₋₄, polihalo-alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo de C₁₋₄;

Het¹ y Het² representan cada uno independientemente piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidínilo;

Het³ representa morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, en el que dicho Het³ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, amino, alquilo de C₁₋₄, halo-alquilo de C₁₋₄, polihalo-alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo de C₁₋₄;

Het⁴ representa morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, en el que dicho Het⁴ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, amino, alquilo de C₁₋₄, halo-alquilo de C₁₋₄, polihalo-alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo de C₁₋₄;

Het⁵, Het⁶ y Het⁷ representan cada uno independientemente morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, en el que cada uno de dichos Het⁵, Het⁶ y Het⁷ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, amino, alquilo de C₁₋₄, halo-alquilo de C₁₋₄, polihalo-alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo de C₁₋₄.

3. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en el que:

Y representa -alquilo de C_{1-6} -NR³-CO-alquilo de C_{1-6} -; -alquilo de C_{1-6} -CO-Het¹-alquilo de C_{1-6} -; -alquilo de C_{1-6} -Het²-CO-NR⁴-alquilo de C_{1-6} -; o -alquilo de C_{1-6} -NR³-CO-alquilo de C_{1-6} -NR⁴-CO-alquilo de C_{1-6} -; en los que cada -alquilo de C_{1-6} - en cualquiera de -alquilo de C_{1-6} -NR³-CO-alquilo de C_{1-6} -; -alquilo de C_{1-6} -CO-Het¹-alquilo de C_{1-6} -; -alquilo de C_{1-6} -Het²-CO-NR⁴-alquilo de C_{1-6} -; o -alquilo de C_{1-6} -NR³-CO-alquilo de C_{1-6} -NR⁴-CO-alquilo de C_{1-6} - está opcional e independientemente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo o fenilo;

X¹ representa un enlace directo, -O-; o -alquilo de C_{1-4} -NR⁶-, en el que el resto de -alquilo de C_{1-4} - está directamente unido al anillo de fenilo;

X² representa un enlace directo o -alquilo de C_{1-4} -NR⁷-, en el que el resto de -alquilo de C_{1-4} - está directamente unido al sistema anular de pirrolopidimidina;

Q representa hidrógeno;

R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno; halo; alquilo de C_{1-4} -O-; Het⁴; alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres halo; alquilo de C_{1-4} -O- sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de fenilo o cicloalquilo de C_{3-6} ; -NH-CO-NH-Ar¹; o -NH-CO-NH-cicloalquilo de C_{3-6} ;

R³ y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-4} ; o cicloalquilo de C_{3-6} ;

R⁵, R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con alquilo de C_{1-4} -O-, cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo o piridilo;

R⁸ representa hidrógeno;

Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de halo o alquilo de C_{1-4} -O-;

Het¹ y Het² representan cada uno independientemente piperidinilo o pirrolidinilo;

Het⁴ representa morfolinilo, en el que dicho Het⁴ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, amino, alquilo de C_{1-4} , halo-alquilo de C_{1-4} , polihalo-alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , hidroxilo-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -oxi-alquilo de C_{1-4} o polihidroxilo-alquilo de C_{1-4} .

4. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en el que:

Y representa -alquilo de C_{1-6} -NR³-CO-alquilo de C_{1-6} -; en el que cada -alquilo de C_{1-6} - en -alquilo de C_{1-6} -NR³-CO-alquilo de C_{1-6} - está opcional e independientemente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo o fenilo;

X¹ representa -O-;

X² representa -alquilo de C_{1-4} -NR⁷-, en el que el resto de -alquilo de C_{1-4} - está directamente unido al sistema anular de pirrolopidimidina;

Q representa hidrógeno;

R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno; halo; alquilo de C_{1-4} -O-; alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o tres halo; alquilo de C_{1-4} -O- sustituido con fenilo; -NH-CO-NH-Ar¹; o -NH-CO-NH-cicloalquilo de C_{3-6} ;

R³ representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} ; o cicloalquilo de C_{3-6} ;

R⁷ representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con cicloalquilo de C_{3-6} o fenilo;

R⁸ representa hidrógeno;

Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de C_{1-4} -O-.

5. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en el que:

Y representa -alquilo de C_{1-6} -NR³-CO-alquilo de C_{1-6} -; en el que cada -alquilo de C_{1-6} - en -alquilo de C_{1-6} -NR³-CO-alquilo de C_{1-6} - está opcional e independientemente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo o fenilo;

X¹ representa -O-;

X² representa -alquilo de C₁₋₄-NR⁷-, en el que el resto de -alquilo de C₁₋₄- está directamente unido al sistema anular de pirrolopidimidina;

Q representa hidrógeno;

R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno; halo; o alquilo de C₁₋₄-O-;

5 R³ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄; o cicloalquilo de C₃₋₆;

R⁷ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo de C₃₋₆ o fenilo;

R⁸ representa hidrógeno.

6. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en el que:

10 Y representa -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆-; en el que cada -alquilo de C₁₋₆- en -alquilo de C₁₋₆-NR³-CO-alquilo de C₁₋₆- está no sustituido;

X¹ representa -O-;

X² representa -alquilo de C₁₋₄-NR⁷-;

Q representa hidrógeno;

R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno; halo; o alquilo de C₁₋₄-O-;

15 R³ representa alquilo de C₁₋₄;

R⁷ representa alquilo de C₁₋₄;

R⁸ representa hidrógeno.

7. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que:

20 R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno; halo; alquilo de C₁₋₄-O-; Het⁴; alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres halo; alquilo de C₁₋₄-O- sustituido con uno o, cuando sea posible, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de fenilo o cicloalquilo de C₃₋₆; -NH-CO-NH-Ar¹; o -NH-CO-NH-cicloalquilo de C₃₋₆.

8. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, seleccionado de:

2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

25 2,15,16,17,18,19-hexahidro-15,18-dimetil-3H-11,7-meteno-12-oxa-2,3,5,6,15,18-hexaazacicloheptadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-15-metil-19-(fenilmetil)-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

30 N-(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-N'-(4-metoxifenil)-urea,

10-etoxi-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-10-(fenilmetoxi)-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

35 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-19-metil-15-(1-metiletil)-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-15-metil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

40 N-ciclopentil-N'-(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-urea,

N-(3-clorofenil)-N'-(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-urea,

- 10-cloro-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- N-ciclohexil-N'-(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-urea,
- 5 10-(ciclopropilmetoxi)-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 10-(ciclopentiloxi)-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 10 N-ciclopentil-2-[(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)oxi]-acetamida,
- 10-[2-(ciclopentiloxi)etoxi]-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 10-(2-etoxietoxi)-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 15 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-10-(1-metiletoxi)-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-10-propoxi-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 20 N-(4-clorofenil)-N'-(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-urea,
- 4-[[[(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)oxi]acetil]-morfolina,
- N-ciclohexil-2-[(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)oxi]-acetamida,
- 25 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-(2-metoxietoxi)-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 30 N-ciclopropil-2-[(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)oxi]-acetamida,
- N-(ciclopropilmetil)-N'-(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-urea,
- 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 35 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-(2-metoxietoxi)-15-metil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2-[(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)oxi]-N-(4-metoxifenil)-acetamida,
- 40 10-(3-etoxipropoxi)-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2-[(2,5,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)oxi]-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-acetamida,
- 10-(difluorometoxi)-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 45 10-bromo-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

- 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-10-[2-(1-metiletoxi)etoxi]-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-(3-metoxipropoxi)-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 5 10-[2-[etil(2-metoxietil)amino]etoxi]-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-[3-(4-metoxifenoxi)propoxi]-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 10 10-[2-[(4-clorofenil)amino]etoxi]-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-[2-[(2-metoxietil)(fenilmetil)amino]etoxi]-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-(2-hidroxietoxi)-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 15 N-(4-clorofenil)-2-[(2,3,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)oxi]-acetamida,
- 10-[2-(4-clorofenoxi)etoxi]-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 20 10-(2-etoxietoxi)-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15-metil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 10-[3-[(4-clorofenil)amino]propoxi]-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-10-(1-pirrolidinil)-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 25 2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-10-[2-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]etoxi]-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona, y
- 10-(2-etoxietoxi)-2,3,15,16,17,18,19,20-octahidro-2,15,19-trimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona, y
- 30 las formas de *N*-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas de tales compuestos.
9. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 seleccionado de:
- 2,6,13,14,15,16,18,19,20,21,22,23-dodecahidro-10-metoxi-18,22-dimetil-17H-7,11-meteno-12-oxa-2,3,5,6,18,22-hexaazaciclodec[1,2,3-cd]inden-17-ona,
- 35 2,6,14,15,17,18,19,20,21,22-decahidro-10-metoxi-17,21-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,17,21-hexaazacicloicos[1,2,3-cd]inden-16(13H)-ona,
- 10-cloro-2,6,14,15,16,17,19,20,21,22,23,24-dodecahidro-19,23-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,19,23-hexaazacilocodoc[1,2,3-cd]inden-18(13H)-ona,
- 2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 40 2,14,15,17,18,19,20,21-octahidro-10-metoxi-17,20-dimetil-6H-11,7-meteno-12-oxa-2,3,5,6,17,20-hexaazacilononadec[1,2,3-cd]inden-16(13H)-ona,
- 19-etil-2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-15-metil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 45 2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-9-(trifluorometil)-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,15,16,17,18,19-hexahidro-15,18-dimetil-6H-11,7-meteno-12-oxa-2,3,5,6,15,18-hexaazacicloheptadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,

- 2,15,16,17,18,19-hexahidro-10-metoxi-15,18-dimetil-6H-7,11-meteno-12-oxa-2,3,5,6,15,18-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 10-cloro-2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 5 10-etoxi-2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-10-(fenilmetoxi)-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 10 2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-15-metil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-15-metil-19-(fenilmetil)-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 19-(ciclopropilmetil)-2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-15-metil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 15 N-(2,6,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-N'-(4-metoxifenil)-urea,
- 2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-19-metil-15-(1-metiletil)-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 20 15-ciclohexil-2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-10-metoxi-19-metil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- N-ciclohexil-N'-(2,6,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-urea,
- N-(3-clorofenil)-N'-(2,6,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-urea,
- 25 N-ciclopentil-N'-(2,6,13,14,15,16,17,18,19,20-decahidro-15,19-dimetil-14-oxo-11,7-meteno-7H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-10-il)-urea, y
- 10-(ciclopropilmetoxi)-2,6,15,16,17,18,19,20-octahidro-15,19-dimetil-7,11-meteno-11H-12-oxa-2,3,5,6,15,19-hexaazaciclooctadec[1,2,3-cd]inden-14(13H)-ona,
- 30 y las formas de *N*-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas de tales compuestos.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
11. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en medicina.
12. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 11, para uso en la prevención o tratamiento de
- 35 enfermedades proliferativas celulares.
13. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 12, para uso en la prevención o tratamiento de cáncer.