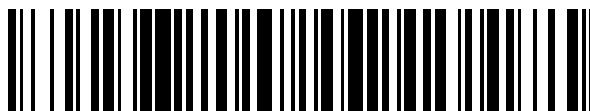


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 193**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A01N 43/40 (2006.01)

A01N 43/78 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2009** **PCT/EP2009/053668**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2009** **WO09118411**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2009** **E 09724061 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016** **EP 2254886**

54 Título: **Derivados de 3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona activos como inhibidores de cinasa, proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los comprenden**

30 Prioridad:

28.03.2008 EP 08153532

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

31.10.2016

73 Titular/es:

NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
11 Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI), IT

72 Inventor/es:

CERVI, GIOVANNI;
D'ANELLO, MATTEO;
PAPEO, GIANLUCA MARIANO ENRICO y
SALOM, BARBARA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 588 193 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

Derivados de 3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona activos como inhibidores de cinasa, proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los comprenden

La presente invención se refiere a ciertos derivados 8-amino de compuestos 3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona que modulan la actividad de proteína cinasas. Por consiguiente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por una actividad proteína cinasa desregulada. La presente invención proporciona también métodos para la preparación de estos compuestos, bibliotecas combinatorias de los mismos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y métodos para el tratamiento de enfermedades que utilizan composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

La disfunción de las proteínas cinasas (PKs, del inglés protein kinases) es el rasgo distintivo de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y proto-oncogenes implicados en los cánceres humanos codifican para PKs. Las actividades mejoradas de las PKs también están involucradas en muchas enfermedades no malignas, como la hiperplasia benigna de próstata, la adenomatosis familiar, la poliposis, la neurofibromatosis, la psoriasis, la proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la glomerulonefritis y la estenosis y reestenosis post-quirúrgica.

Las PKs también están implicadas en estados inflamatorios y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PKs pueden jugar también un papel importante en la patogénesis y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

Como referencia general sobre el mal funcionamiento o falta de regulación de las PKs, véase por ejemplo, Current Opinion in Chemical Biology 1999, 3, 459 – 465 y Carcinogenesis 2008, 29, 1087 – 191.

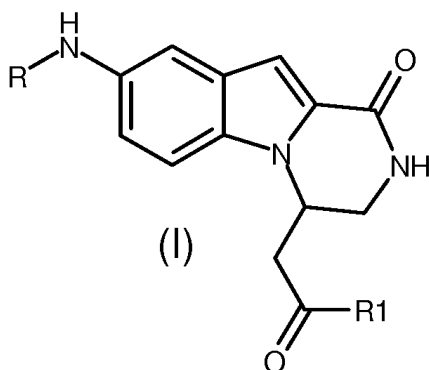
Los derivados 3,4-dihidro-2h-pirazino[1,2-a]indol-1-ona para el tratamiento de trastornos del sistema nerviosos central y la obesidad se dan a conocer en el documento WO 2002/010169 y el documento WO 2002/072584, ambos a nombre de F. Hoffmann-La Roche A. –G. y Vernalis Research (Limited).

Los derivados 8-oxi de 3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona se dan a conocer en el documento WO2007/065820 a nombre de F. Hoffmann-La Roche A. –G. La fórmula (I) que abarca estos compuestos difiere principalmente de la presente invención en la posición del grupo oxi y los sustituyentes R^3 , R^3 . Además estos compuestos se dan a conocer para un uso diferente, que es el tratamiento de la obesidad.

Los derivados 7-carbamoil de 3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona para el tratamiento de trastornos mediados por citoquinas, como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad de Alzheimer se dan a conocer en el documento US200627453, a nombre de Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., EUA.

Los presentes inventores han descubierto ahora que los compuestos de la fórmula (I), descritos abajo, son inhibidores de cinasa y por tanto son útiles en las terapias como agentes anti-tumorales.

Correspondientemente, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto 8-amino-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona representado por la fórmula (I):



donde

R se selecciona del grupo consistente en $-R^a$, $-\text{COR}^a$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ y $-\text{SO}_2\text{R}^a$, y R1 es un grupo $-\text{NR}^c\text{R}^d$, donde R^a , R^b , R^c y R^d , iguales o diferentes, son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquil alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, aril alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo polifluorado, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, dialquilamino y alcoxi, donde:

el término "cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ " representa un anillo monocíclico todo de carbono de 3 a 6 miembros, el cual

puede contener uno o varios enlaces dobles pero no tiene un sistema electrónico π completamente conjugado;

el término "heterociclilo" representa un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, donde uno o varios átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno;

el término "arilo" representa un hidrocarburo mono-, bi- o policarbocíclico con sistemas de 1 a 4 anillos, opcionalmente también fundidos o unidos entre sí mediante enlaces sencillos, donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es "aromático", refiriéndose el término "aromático" a un sistema de enlace electrónico π completamente conjugado;

el término "heteroarilo" representa anillos heterocíclicos aromáticos, típicamente heterociclos de 5 a 7 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N o S; el anillo heteroarilo opcionalmente también puede estar fundido o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención proporciona también métodos de síntesis de compuestos 8-amino-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona sustituidos, representados por la fórmula (I), preparados mediante un proceso consistente en transformaciones sintéticas estándar.

La presente invención proporciona también un método para el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con la actividad proteína cinasa desregulada, particularmente la familia PLK, ABL, AKT1, ALK, AUR1, AUR2, BRK, CDC7/DBF4, CDK2/CYCA, CHK1, CK2, EE2FK, EGFR1, ERK2, FAK, FGFR1, FLT3, GSK3beta, IGFR1, IKK2, IR, JAK2, JAK3, KIT, LCK, MAPKAPK2, MET, MPS1, NEK6, NIM1, P38alpha, PAK4, PDGFR, PDK1, PERK, PIM1, PKAalpha, PKCbeta, PLK1, RET, B-RAF, STK2, SULU1, TRKA, VEGFR2, VEGFR3, ZAP70.

Un método preferido de la presente invención da a conocer el tratamiento de una enfermedad causada por y/o asociada con la actividad proteína cinasa desregulada seleccionada del grupo consistente en cáncer, infecciones víricas, prevención del desarrollo de SIDA en individuos infectados con VIH, trastornos proliferativos celulares, trastornos autoinmunes y neurodegenerativos.

Otro método preferido de la presente invención da a conocer el tratamiento de tipos específicos de cáncer, incluyendo pero sin limitarse a: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfático, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mieloides, incluyendo las leucemias mielogénicas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, que incluyen mesotelioma, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratinoxantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

Otro método preferido revelado aquí es tratar los trastornos de proliferación celular específicos, como por ejemplo, la hiperplasia benigna de próstata, la adenomatosis familiar, la poliposis, la neurofibromatosis, la psoriasis, la proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la glomerulonefritis y la estenosis y reestenosis post-quirúrgica.

Además, el método de la presente invención da a conocer también la inhibición de la angiogénesis y la metástasis tumoral, así como el tratamiento del rechazo en el trasplante de órganos y la enfermedad injerto contra huésped.

En otra realización preferida, el método de la presente invención da a conocer además someter al mamífero necesitado del mismo a terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico.

Asimismo, la invención da a conocer un método in vitro para la inhibición de la actividad de la familia de proteínas Raf, que comprende la puesta en contacto de dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende uno o varios compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes dañinos para el ADN o agentes intercalantes, agentes basados en platino, agentes alquilantes, agentes anti-metabolito, agentes hormonales, agentes anti-hormonales como anti-estrógenos, anti-andrógenos e inhibidores de la aromatasa, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa matriz, inhibidores de la tirosina cinasa, otros inhibidores cinasa, agentes anti receptor del factor de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la

angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdks, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, inhibidores de cinesinas, anticuerpos monoclonales terapéuticos, inhibidores de mTOR, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de la respuesta hipóxica y similares.

- 5 Adicionalmente, la invención proporciona un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, o composiciones farmacéuticas del mismo y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.

- 10 Incluso en otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal y como se define arriba, para su uso como medicamento.

Además la invención da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos causados por y/o asociados a una actividad proteína cinasa alterada.

- 15 Finalmente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, para el uso en un método de tratamiento contra el cáncer.

Si no se especifica lo contrario, al referirse a los compuestos de fórmula (I) per se así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico de tratamiento que los comprenda, la presente invención incluye todos los solvatos, hidratos, complejos, metabolitos, pro-fármacos, portadores, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

- 20 “Solvato” representa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o varias moléculas de solvente. Esta asociación física implica variar grados de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando una o varias moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. “Solvato” engloba tanto la fase solución como solvatos aislables. Ejemplos no limitantes de solvatos apropiados incluyen etanolatos, metanolatos y similares.

- 25 “Hidrato” es un solvato donde la molécula de solventes es H₂O.

- Un metabolito de un compuesto de fórmula (I) es cualquier compuesto en que es convertido *in vivo* este mismo compuesto de fórmula (I), por ejemplo tras la administración a un mamífero con necesidad del mismo. Típicamente, aunque sin que represente un ejemplo limitante, tras la administración de un compuesto de fórmula (I), este mismo derivado puede ser convertido en una variedad de compuestos, por ejemplo, incluyendo derivados más solubles como derivados hidroxilados que se excretan fácilmente. Por lo tanto, dependiendo de la ruta metabólica que esté ocurriendo, cualquiera de estos derivados hidroxilados puede ser considerado un metabolito de los compuestos de fórmula (I).

- 30 El término “pro-fármaco”, como se emplea aquí, indica un compuesto que es un precursor del fármaco, el cual al administrarse a un sujeto sufre conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para rendir un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato del mismo.

Una discusión sobre pro-fármacos se presenta en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systema (1987) volumen 14 de A.C.S Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press.

- 40 Todas las formas de isómeros quirales u otras formas de isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, están destinadas a cubrirse aquí. Los compuestos que contienen un centro quiral se pueden usar como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica se puede separar usando técnicas bien conocidas y se puede usar un enantiómero individual solo.

- 45 En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, tales como los tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como si se incluyera en esta invención, tanto si existe en equilibrio o está predominantemente en una forma.

En la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, con el término “alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado”, se indica cualquier grupo como, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo y similares.

- 50 Con el término “alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado” o “alquino C₂-C₆ lineal o ramificado” se indica cualquiera de los grupos alqueno o alquino insaturados con 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo por ejemplo vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-, 2- o 3-butenilo, pentenilo, hexenilo, etinilo, 1- o 2-propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

Con el término “cicloalquilo C₃-C₆” se indica, a menos que se especifique lo contrario, un anillo monocíclico todo de carbono de 3 a 6 miembros, el cual puede contener uno o varios enlaces dobles pero no tiene un sistema electrónico

π completamente conjugado. Son ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno y ciclohexadieno.

5 Con el término "heterociclilo" se indica un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 7 miembros, donde uno o varios átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo, por ejemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares.

10 El término "arilo" se indica un hidrocarburo mono-, bi- o policarbocíclico con sistemas de 1 a 4 anillos, opcionalmente también fundidos o unidos entre sí mediante enlaces sencillos, donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es "aromático", refiriéndose el término "aromático" a un sistema de enlace electrónico π completamente conjugado. Son ejemplos no limitantes de dichos grupos arilo, los grupos fenilo, α - o β -naftilo o bifenilo.

15 Con el término "heteroarilo" se indican anillos heterocíclicos aromáticos, típicamente heterociclos de 5 a 7 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; el anillo heteroarilo opcionalmente también puede estar fundido o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos o no aromáticos. Son ejemplos no limitantes de dichos grupos heteroarilo, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, fenil-pirrolilo, furilo, fenil-furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo; benzopiranilo, 2,3-dihidrobenzoxazinilo, 2,3-dihidroquinoxalinilo y similares.

20 De acuerdo con los significados proporcionados a R^a, R^b, R^c y R^d, cualquiera de los grupos anteriores puede estar sustituido opcionalmente en cualquiera de sus posiciones libres por uno o varios grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados entre: halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, dialquilamino y alcoxi.

25 A su vez, siempre que sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido también por uno o varios de los grupos mencionados anteriormente.

En la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, con el término ciano se indica un residuo -CN.

Con el término nitro se indica un grupo -NO₂.

Con el término "halógeno" se indica un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

30 Con el término "alquilo o alcoxi polifluorado" se indica cualquiera de los grupos alcoxi o alquilo C₁-C₆ lineales o ramificados como se definen anteriormente, donde más de un átomo de hidrógeno se sustituye por átomos de flúor, como por ejemplo, trifluorometilo, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropil-2-ilo, y similares.

35 A partir de todo lo anterior, resulta claro para un experto en la materia que cualquier grupo cuyo nombre se ha identificado como un nombre compuesto, como por ejemplo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, alcoxi, alquiltio, arilalquilo, alquilcarbonilo y similares, se tiene que entender como construido de forma convencional a partir de las partes de las que deriva. Hasta el momento, como ejemplo, los términos heterocicliil-alquilo y cicloalquil-alquilo, representan un grupo alquilo lineal o ramificado que además está sustituido por un grupo heterocíclico o cicloalquilo, respectivamente, como se define arriba.

40 El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales usadas normalmente para formar sales metálicas alcalinas y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, mientras sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de la presente invención se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Son ejemplos de dichos ácidos inorgánicos, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar de clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, fumárico, tartárico, cítrico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, esteárico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, hidroxibutírico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de base apropiadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales metálicas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc o sales orgánicas de N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metil-glucamina) y procaína. Todas estas sales se pueden preparar por medios convencionales a partir de los compuestos correspondientes de la presente invención, por ejemplo mediante la reacción de los mismos con el ácido o base apropiado.

55

Una clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde:

R¹ es un grupo -NR^cR^d y uno de R^c o R^d es un átomo de hidrógeno y el restante de R^c o R^d es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo arilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

Otra clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde:

- 5 R es un grupo R^a donde R^a es un grupo -SO₂R^a donde R^a es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido.

Otra clase aún más preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde:

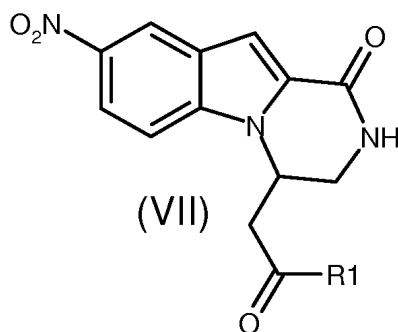
R es un grupo -COR^a donde R^a es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo un grupo arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido.

Una clase más preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde:

- 10 R es un grupo -CONR^aR^b donde uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, un grupo arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido.

Para una referencia a cualquier compuesto específico de fórmula (I) de la invención, opcionalmente en forma de sales farmacéuticamente aceptables, véase la sección experimental.

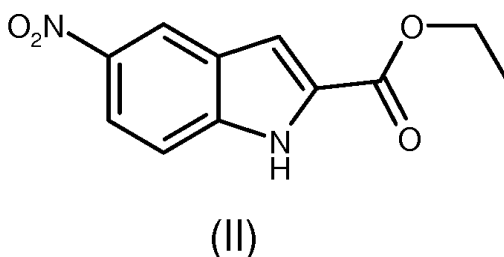
El compuesto intermedio de fórmula (VII):



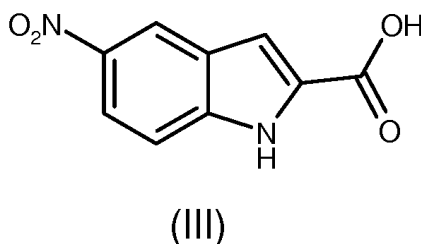
15 donde R₁ es como se define arriba, es novedosa y representa por tanto otro objeto de la invención.

La presente invención proporciona también un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, caracterizado por que el proceso comprende:

- a) La hidrolización bajo condiciones ácidas o básicas el compuesto de fórmula (II):

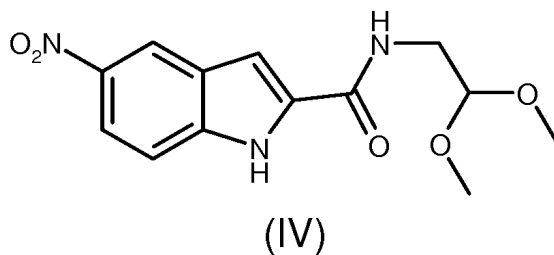


- 20 b) La reacción del compuesto resultante de fórmula (III) o una sal del mismo:

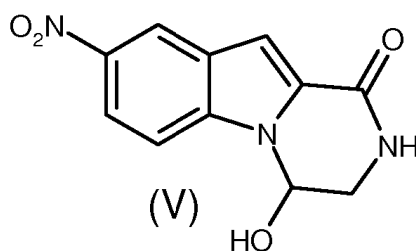


con 2,2-dimetoxi-etilamina, tras la activación del grupo carboxilo:

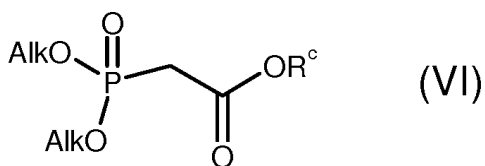
c) La desprotección bajo condiciones ácidas del compuesto resultante de fórmula (IV):



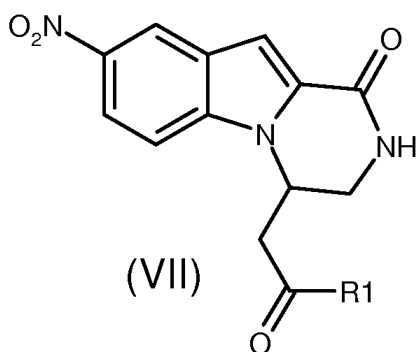
d) la reacción bajo condiciones básicas del compuesto resultante de fórmula (V):



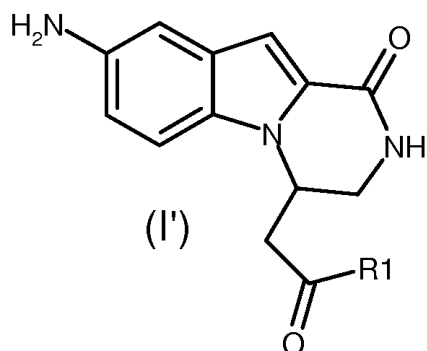
5 con un fosfonato de fórmula (VI):



donde Alc es alquilo C₁-C₆ y R^c es alquilo C₁-C₆;
convirtiendo opcionalmente el compuesto resultante de fórmula (VII):



10 donde R1 representa OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆, en otro compuesto de fórmula (VII) reemplazando el grupo -OR^c con un grupo diferente entre aquellos representados por R1;
e) la reducción de dicho compuesto de fórmula (VII) para rendir un compuesto de fórmula (I') o una sal del mismo:



donde R1 es OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆;

separando opcionalmente el compuesto resultante de fórmula (I) en los isómeros individuales; convirtiendo el compuesto resultante de fórmula (I') en un compuesto diferente de fórmula (I) mediante derivatización de la fracción amino, y/o mediante la sustitución del grupo -OR^c con un grupo diferente entre aquellos representados por R1, y/o en una sal farmacéuticamente aceptable si se desea.

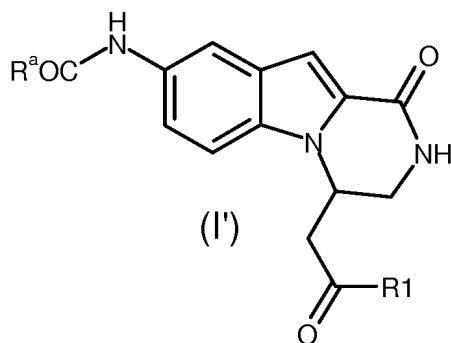
La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I') como se define arriba, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I') preparado en las etapas de la a) a la e) descritas arriba, se convierte en otro compuesto de fórmula (I') mediante derivatización de la fracción amino, llevándose a cabo dicha derivatización mediante una o varias de las reacciones siguientes:

f) la reacción de un compuesto de fórmula (I') donde R es hidrógeno y R1 es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆, de acuerdo con cualquiera de las etapas alternativas:

f.1) con un ácido o un haluro de acilo de fórmula (VIII):



donde R^a es como se define arriba y Z es un halógeno o un grupo -OH, para rendir un compuesto de fórmula (I'):

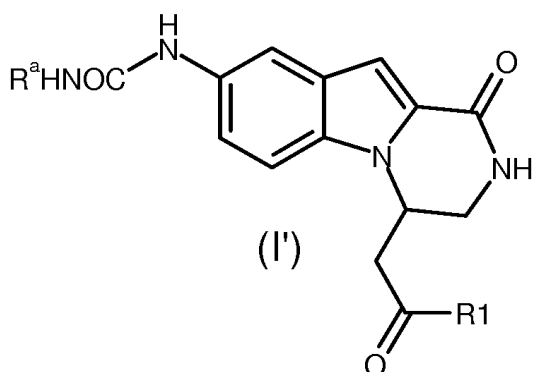


donde R1 es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆ y R^a son como se define arriba; o

f.2) con un isocianato de fórmula (IX):



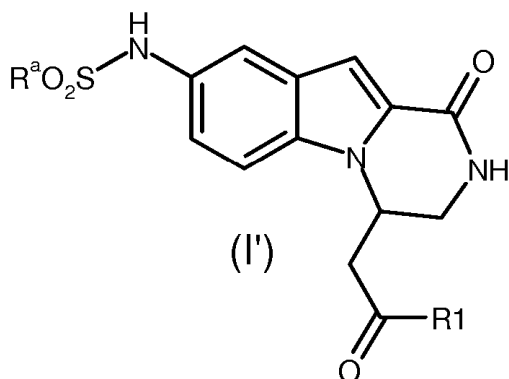
donde R^a es como se define arriba, para rendir un compuesto de fórmula (I'):



donde R1 es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆ y R^a son como se define arriba; o f.3) con un haluro de sulfonilo de fórmula (X):



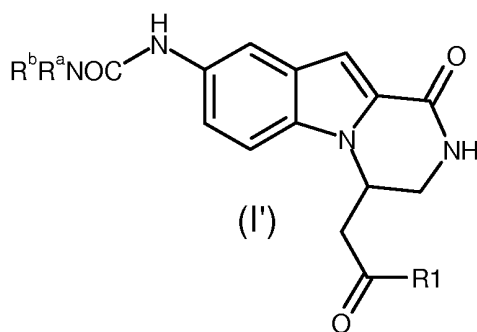
5 donde R^a es como se define arriba y Z' es halógeno, para rendir un compuesto de fórmula (I'):



donde R1 es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆ y R^a son como se define arriba; o f.5) con una amina de fórmula (XII):



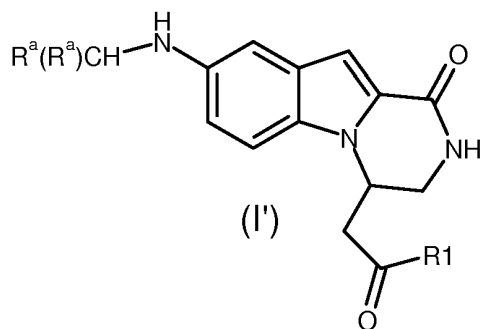
10 donde R^a y R^b son como se define arriba, en presencia de un cloroformiato apropiado, para rendir un compuesto de fórmula (I'):



donde R1 es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆, y R^a y R^b son como se define arriba; o f.6) con un derivado aldehído o cetona apropiado de fórmula (XIII):

15 $\text{R}^a\text{-CO-R}^a \quad (\text{XIII})$

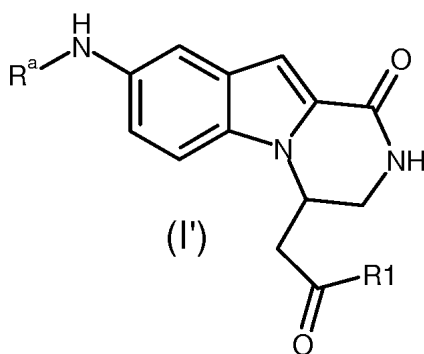
donde cada R^a, igual o diferente, es como se define arriba, para dar un compuesto de fórmula (I'):



donde R1 es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆, y cada R^a, igual o diferente, es como se define arriba; o f.7) con un haluro de fórmula (XIV):



5 donde R^a y Z son como se define arriba, para rendir un compuesto de fórmula (I'):



donde R1 es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆, y R^a son como se define arriba; opcionalmente separando el compuesto resultante de fórmula (I') en los isómeros individuales; convirtiendo el compuesto resultante de fórmula (I') en un compuesto diferente de fórmula (I) reemplazando el grupo -OR^c con un grupo diferente entre aquellos representados por R1, y/o en una sal farmacéuticamente aceptable si se desea.

La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I') se convierte en un compuesto de fórmula (I), llevándose a cabo dicha conversión mediante una o varias de las reacciones siguientes:

15 g.3) aminólisis de un compuesto de fórmula (I') donde R1 es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆, por reacción con un compuesto de fórmula (XVI):



para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R1 es -NR^cR^d;

20 g.5) amidación de un compuesto de fórmula (I') donde R1 es un grupo -OH o su sal correspondiente, por reacción con un compuesto de fórmula (XVI) como se define arriba, para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R1 es -NR^cR^d.

La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, caracterizado por que el compuesto de fórmula (VII) como se define arriba, se convierte en otro compuesto de fórmula (VII), llevándose a cabo dicha conversión mediante una o varias de las reacciones siguientes:

25 h.1) hidrólisis ácida o básica de un compuesto de fórmula (VII) donde R1 es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆, para rendir un compuesto de fórmula (VII) donde R1 es -OR^c y R^c es hidrógeno, o la sal correspondiente;

h.2) trans-esterificación de un compuesto de fórmula (VII) donde R1 es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆, por reacción con un compuesto de fórmula (XV) como se define arriba, para rendir un compuesto de fórmula (VII) donde R1 es -OR^c y R^c es un alquilo C₁-C₆ diferente;

30 h.3) amidación de un compuesto de fórmula (VII) donde R1 es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆, por reacción con un compuesto de fórmula (XVI) como se define arriba, para rendir un compuesto de fórmula (VII) donde R1 es -NR^cR^d;

h.4) esterificación de un compuesto de fórmula (VII) donde R1 es -OR^c y R^c es hidrógeno, o la sal correspondiente, por reacción con un compuesto de fórmula (XV) como se define arriba, para rendir un compuesto de fórmula (VII) donde R1 es -OR^c y R^c es diferente de hidrógeno;

5 h.5) amidación de un compuesto de fórmula (VII) donde R1 es -OR^c y R^c es hidrógeno, por reacción con un compuesto de fórmula (XVI) como se define arriba, para rendir un compuesto de fórmula (VII) donde R1 es -NR^cR^d.

10 A partir de todo lo anterior, resulta claro para un experto en la materia que si un compuesto de fórmula (I) o (VII), preparado de acuerdo con los procesos anteriores comprendiendo cualquier variante de los mismos, se obtiene como una mezcla de isómeros, su separación en los isómeros individuales de fórmula (I), llevado a cabo de acuerdo con técnicas convencionales, está aún dentro del alcance de la presente invención.

Asimismo, la conversión del compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o, alternativamente, la conversión en el compuesto (I) de la sal correspondiente, de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica, está aún dentro del alcance de la presente invención.

15 Cuando se preparan los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquier variante del proceso, las cuales deben estar todas dentro del alcance de la presente invención, los grupos funcionales opcionales entre los materiales de partida, los reactivos o los intermedios de los mismos, y que podrían dar lugar a reacciones secundarias indeseadas, necesitan protegerse adecuadamente de acuerdo con técnicas convencionales.

20 Los materiales de partida del proceso objeto de la presente invención, comprendiendo cualquier posible variante, así como cualquier reactivo de los mismos, son compuestos conocidos y si no están disponibles comercialmente per se, pueden prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos.

Asimismo, los compuestos de fórmula (II), (IV), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), son conocidos o se obtienen fácilmente de acuerdo con métodos conocidos, para una referencia general véase: Smith, Michael – March's Advanced Organic Chemistry: reactions mechanisms and structure – 5ª edición, Michael B. Smith y Jerry March, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 2001.

25 De acuerdo con la etapa (a) del proceso, la hidrólisis del compuesto de fórmula (II) bajo condiciones ácidas o básicas se puede llevar a cabo en una variedad de formas, de acuerdo con los métodos convencionales para la hidrólisis de derivados de ésteres. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de hidróxido de litio acuoso, metanol y tetrahidrofurano, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente hasta uno 90°C y durante un tiempo de 4 horas hasta un día. De acuerdo con las condiciones operativas empleadas, el compuesto de
30 fórmula (III) se podría obtener bien en su forma ácida o, alternativamente, como una sal.

De acuerdo con la etapa (b) del proceso, la conversión del compuesto de fórmula (III) en el correspondiente derivado amido de fórmula (IV) se puede realizar en una variedad de formas, de acuerdo con métodos convencionales para la obtención de derivados amido a partir de los ácidos correspondientes. Por ejemplo la reacción se puede llevar a cabo con 2,2-dimetoxi-etilamina tras la activación de la función carboxílica del compuesto de fórmula (III) por
35 reacción con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o alternativamente en presencia de un agente de condensación apropiado, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), O-benzotriazolil-tetrametil-isouronio tetrafluoroborato (TBTU) o benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (PyBOP). Preferentemente, la reacción se lleva a cabo usando cloruro de tionilo en dioxano como solvente y el cloruro de acilo aislado, mediante la eliminación de volátiles, reacciona con 2,2-dimetoxi-etilamina bajo
40 condiciones de Schotten-Baumann bien conocidas.

De acuerdo con la etapa (c) del proceso, la desprotección del di-metil acetal del compuesto de fórmula (IV) se puede llevar a cabo en una variedad de formas, de acuerdo con los métodos convencionales de eliminación de acetal. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente apropiado, por ejemplo en acetona y agua, bajo condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de ácido mineral, preferentemente ácido clorhídrico.

45 De acuerdo con la etapa (d) del proceso, la reacción del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VI) se puede llevar a cabo en una variedad de formas, de acuerdo con los métodos convencionales para la reacción de Horner-Emmons. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo usando diferentes bases orgánicas e inorgánicas tales como hidróxido de litio en tetrahidrofurano y agua o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en acetonitrilo con el trimetil fosfonoacetato de fórmula (VI).

50 De acuerdo con la etapa (e) del proceso, la reducción del grupo nitro del compuesto de fórmula (VII) para rendir un compuesto de fórmula (I), se puede llevar a cabo en una variedad de formas, de acuerdo con los métodos convencionales para la reducción del grupo nitro en el correspondiente derivado amino. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de cloruro de estaño (II) en dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente durante un tiempo en el intervalo de 4 a 24 horas.

55 De acuerdo con cualquiera de las etapas (f.1) a (f.7) la preparación de derivados amino funcionalizados partiendo de la amina correspondiente se puede llevar a cabo en una variedad de formas, de acuerdo con métodos convencionales.

Preferentemente, de acuerdo con las etapas (f.1) y (f.3) del proceso, el compuesto de fórmula (I) se disuelve en un disolvente apropiado como diclorometano, dimeetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o similares, y se le añade una base apropiada como trietilamina, diisopropiletilamina o carbonato sódico.

- 5 Los compuestos de fórmula general (VIII), (X) o (XI) se añaden después y la mezcla se agita durante un tiempo desde unas 2 horas hasta unas 15 horas, a una temperatura en el intervalo desde unos 20°C hasta unos 80°C. Opcionalmente se puede usar un catalizador apropiado como dimetilamino piridina.

Preferentemente de acuerdo con la etapa (f.2) del proceso, las condiciones de reacción son las mismas que se han indicado arriba para las etapas (f.1) y (f.3) excepto que la base puede no ser necesaria. Entonces se añade el compuesto de fórmula general (IX) y la mezcla se agita como se indica arriba para las etapas (f.1) y (f.3).

- 10 Preferentemente de acuerdo con la etapa (f.5) del proceso, el compuesto de fórmula (I) reacciona con un derivado amino de fórmula (XII) tras la activación por reacción con un cloroformiato apropiado tal como, por ejemplo, 4-nitrofenilcloroformiato. La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado tal como un hidrocarburo halogenado, preferentemente diclorometano, en presencia de una base como por ejemplo diisopropiletilamina o trietilamina y trabajando a temperatura ambiente.
- 15 Preferentemente de acuerdo con la etapa (f.6) del proceso, el compuesto de fórmula (I) reacciona con un derivado aldehído o cetona de fórmula (XIII). Resulta evidente para el experto que al emplear un derivado aldehído de fórmula (XIII) donde uno de los dos R^a es un átomo de hidrógeno, se obtienen los derivados correspondientes donde R es $-CH_2R^a$. Asimismo, al emplear un derivado cetona, se obtienen los compuestos con R como $-CH(R^a)R^a$, donde cada R^a es, independientemente uno de otro, como se indica anteriormente pero distinto de hidrógeno. La reacción se puede llevar a cabo en una variedad de formas, de acuerdo con los métodos convencionales para la aminación reductiva. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo por reacción con un derivado aldehído o cetona de fórmula (XIII) en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano y después de un tiempo de 2 a 12 horas mediante adición de un agente reductor como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico.
- 20

- 25 Preferentemente de acuerdo con la etapa (f.7) del proceso, el compuesto de fórmula (I) reacciona con un yoduro o bromuro aromático de fórmula (XIV) en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo un catalizador de paladio como acetato de paladio o $Pd_2(dba)_3$, y de un ligando apropiado. Véase, para una referencia general a la reacción de arilación anterior y las condiciones operativas de la misma, también incluidos solventes, catalizadores y ligandos, J. Am. Chem. Soc., (2003), 125, 6653-55; JOC (2001), 66, 2560-2565; y JOC (2002), 67, 6479-6486.

- 30 De acuerdo con cualquiera de las etapas (g.3) a (g.5) la conversión de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) se puede llevar a cabo en una variedad de formas, de acuerdo con métodos convencionales.

- 35 Preferentemente de acuerdo con la etapa (g.3) del proceso, la aminólisis de un compuesto de fórmula (I) donde R_1 es $-OCH_3$, para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R_1 es $-NR^cR^d$, se lleva a cabo en un disolvente apropiado como dioxano o diclorometano opcionalmente en presencia de un catalizador apropiado basado en metal, como trimetil aluminio.

Preferentemente de acuerdo con la etapa (g.5) del proceso, la amidación de un compuesto de fórmula (I) donde R_1 es un grupo $-OH$, para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R_1 es $-NR^cR^d$ se puede llevar a cabo en una variedad de formas, de acuerdo con los métodos convencionales para la obtención de derivado amido a partir de los ácidos correspondientes.

- 40 Preferentemente, la reacción se lleva a cabo por reacción con un compuesto de fórmula (XVI) tras la activación de la función carboxílica del compuesto de fórmula (I) por reacción con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o alternativamente en presencia de un agente de condensación apropiado, por ejemplo diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), O-benzotriazolil-tetrametilisouronio tetrafluoroborato (TBTU) o benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (PyBOP), en un disolvente apropiado como diclorometano, y/o dimeetilformamida.
- 45

De acuerdo con cualquiera de las etapas (h.1) a (h.5) la conversión de un compuesto de fórmula (VII) en otro compuesto de fórmula (VII) se puede llevar a cabo en una variedad de formas, de acuerdo con métodos convencionales.

Preferentemente se lleva a cabo como se describe bajo las etapas de (g.3) a (g.5).

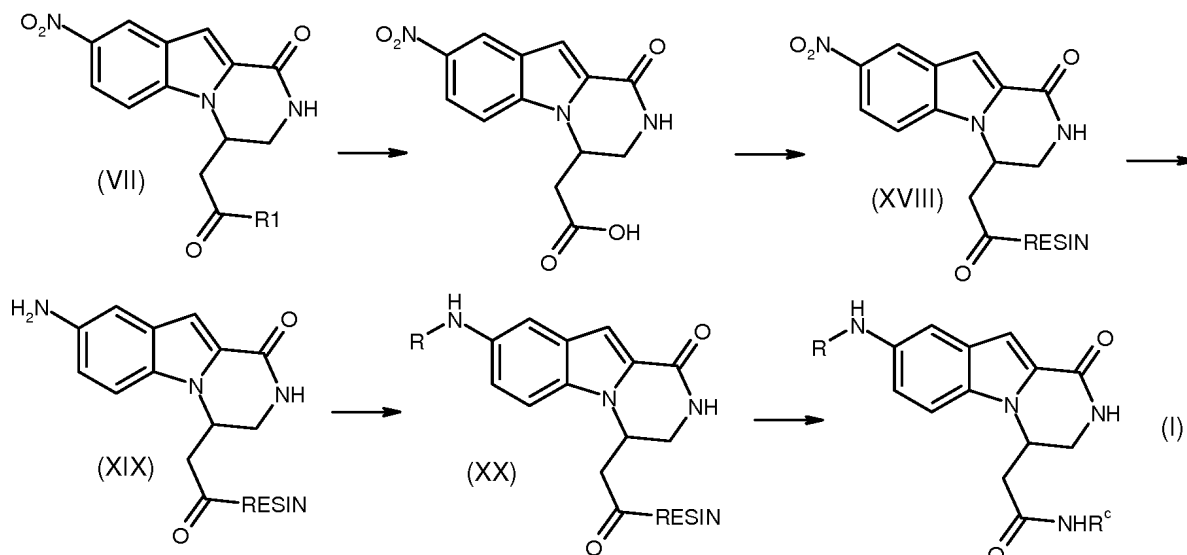
- 50 Además de lo anterior, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar ventajosamente de acuerdo con técnicas de química combinatoria ampliamente conocidas en la técnica, completando las reacciones mencionadas anteriormente entre los intermedios en serie y trabajando bajo condiciones de síntesis en fase sólida (SPS, del inglés solid-phase-synthesis).

- 55 Como ejemplo, los intermedios derivados de carboxi éster de fórmula (VII), donde R_1 representa OR^c y R^c es alquilo C_1-C_6 , obteniéndose en la etapa (d) de los procesos anteriores, se puede convertir primero en el derivado de carboxi

ácido libre mediante la hidrólisis llevada a cabo de acuerdo con métodos convencionales, soportada fácilmente sobre una resina polimérica, por ejemplo a través de la formación de un grupo carboxamido.

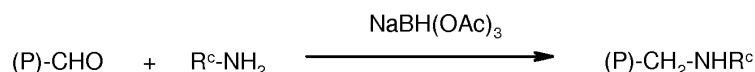
El intermedio así soportado puede seguir reaccionando de acuerdo con las etapas restantes del proceso.

La ruta sintética anterior se puede resumir como sigue:



Cualquiera de las reacciones anteriores se lleva a cabo de acuerdo con métodos conocidos, trabajando como se indica anteriormente, y permite obtener compuestos de fórmula (I) como se expone a continuación. Preferentemente, la resina anterior es una resina poliestirénica disponible comercialmente que incluye, por ejemplo, resina de Wang, resina de tritilo, resina de Cl-tritilo, resina de amida Rink, resina OH Tentagel y derivados de las mismas.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la resina poliestirénica es una resina poliestirénica de formilo derivatizada que se puede obtener por reacción de una resina poliestirénica de formilo disponible comercialmente, p. ej. resina 4-(4-formil-3-metoxifenoxi)butiril AM, con un derivado amino apropiado bajo condiciones reductoras, por ejemplo en presencia de triacetoxiborohidruro sódico y derivados del mismo, sustancialmente como sigue:



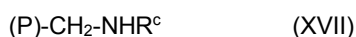
La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano y en presencia de ácido acético.

Los derivados amino soportados en polímero así obtenidos, particularmente aquellos a los que se hace referencia arriba como resina poliestirénica de formilo derivatizada, son ampliamente conocidos en la técnica.

En general, las aminas cargadas sobre resinas formilpoliestirénicas también conocidas como resinas de poliestireno MetoxiBenzaldehído Sensibles a Ácido (resina AMEBA) se preparan por aminación reductiva estándar en presencia de un exceso de amina en TMOF/DCE y $NaBH(OAc)_3$ o $AcOH/DMF$ y $NaCNBH_3$, por ejemplo como se indica en Tetrahedron Letters (1997), 38, 7151-7154; J. Am. Chem. Soc. (1998), 120, 5441; y Chem. Eur. J. (1999), 5, 2787.

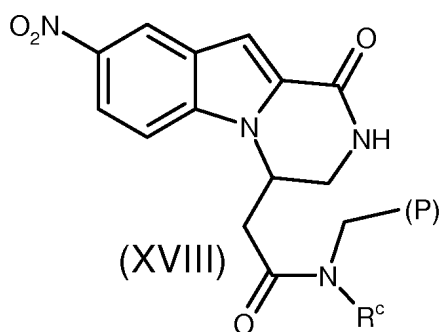
Por consiguiente, es otro objeto de la presente invención un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, cuyo proceso comprende:

- i) hidrólisis bajo condiciones ácidas o básicas del compuesto de fórmula (VII) donde R^1 representa OR^c y R^c es alquilo C_1-C_6 ;
- j) reacción del derivado de ácido resultante con una resina poliestirénica de formilo derivatizada de fórmula (XVII):

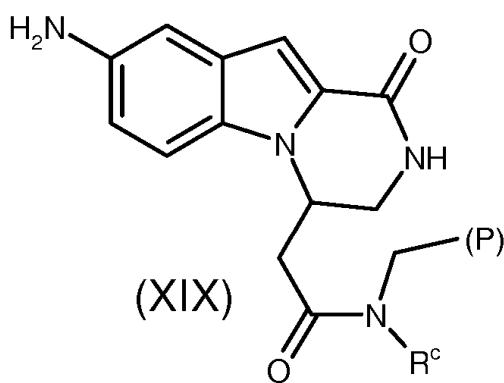


donde (P) es la resina y R^c es como se define arriba;

k) reacción del compuesto resultante de fórmula (XVIII):

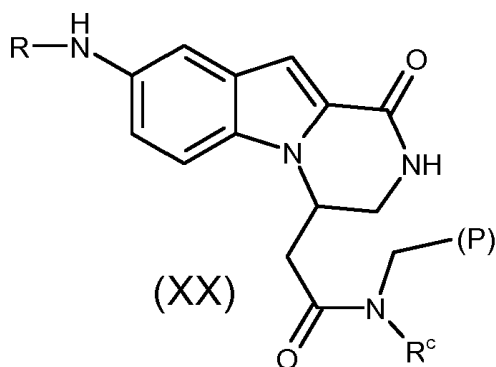


donde (P) y R^c son como se define arriba, con un agente reductor apropiado como cloruro de cromo (II), hidrogeno sulfuro de tetrabutilamonio o cloruro de estaño (II); y
l) reacción del compuesto resultante de fórmula (XIX):



5

donde (P) y R^c son como se describe arriba, tal como se describe bajo cualquiera de las etapas de (f.1) a (f.7);
m) separación de la resina bajo condiciones ácidas del compuesto resultante de fórmula (XX):



10 para rendir un compuesto de fórmula (I), donde R es como se define arriba y R_1 es $-NHR^c$, donde R^c es como se define arriba, opcionalmente separando el compuesto resultante de fórmula (I) en los isómeros individuales; convirtiendo el compuesto resultante de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I) y/o en una sal farmacéuticamente aceptable si se desea.

15 De acuerdo con la etapa (i) del proceso, la hidrólisis de un compuesto de fórmula (VII) donde R_1 es $-OCH_3$, para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (VII) donde R_1 es $-OH$ se lleva a cabo como se describe bajo la etapa (h.1).

De acuerdo con la etapa (j) del proceso, la reacción con la resina de poliestireno se realiza en un disolvente apropiado, por ejemplo NMP, en presencia de diisopropiletilamina (DIPEA) y de un agente de condensación apropiado como, por ejemplo, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), O-benzotriazolil-tetrametil-isouronio tetrafluoroborato (TBTU).

20 De acuerdo con la etapa (k) del proceso, el compuesto soportado de fórmula (XVIII) se reduce para obtener el derivado amino correspondiente; la reacción se lleva a cabo en presencia de cloruro de estaño (II) en

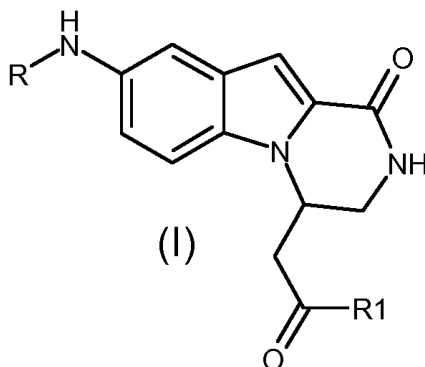
dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente durante un tiempo en el intervalo de 4 a 24 horas.

De acuerdo con la etapa (l) del proceso, el compuesto soportado de fórmula (XIX) sigue reaccionando opcionalmente para rendir una variedad de compuestos funcionalizados en posición 5 del anillo 3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona, como se describe bajo cualquiera de las etapas de (f.1) a (f.7).

- 5 De acuerdo con la etapa (m) del proceso, la separación de la resina se realiza bajo condiciones ácidas en presencia de ácidos apropiados como, por ejemplo, clorhídrico, trifluoroacético, metanosulfónico o p-toluenosulfónico. Preferentemente la reacción se lleva a cabo usando ácido trifluoroacético en dislorometano como disolvente.

Claramente, trabajando de acuerdo con las técnicas de química combinatoria como se ha indicado anteriormente, se pueden obtener una variedad de compuestos de fórmula (I).

- 10 Por lo tanto, otro objeto de la presente invención es una biblioteca de compuesto individuales con fórmula (I)



donde

- 15 R se selecciona del grupo consistente en $-R^a$, $-\text{COR}^a$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ y $-\text{SO}_2\text{R}^a$, y R1 es un grupo $-\text{NR}^c\text{R}^d$, donde R^a , R^b , R^c y R^d , iguales o diferentes, son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquil alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, aril alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo polifluorado, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, dialquilamino y alcoxi, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 20 De acuerdo con una realización preferida de la invención, la biblioteca mencionada anteriormente comprende los compuestos de fórmula (I) donde R1 es un grupo $-\text{NR}^c\text{R}^d$ y R^c y R^d son ambas hidrógeno o una de ellas es un átomo de hidrógeno y el R^c y R^d restante es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado o es un grupo arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido.

- 25 También se prefiere una biblioteca de compuestos de fórmula (I) donde R es un grupo R^a con R^a como un átomo de hidrógeno o un grupo $-\text{SO}_2\text{R}^a$ con R^a como un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado o un grupo arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido; y R_1 es como se define arriba.

También se prefiere una biblioteca de compuestos de fórmula (I) donde R es un grupo $-\text{COR}^a$ con R^a como un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, cicloalquilo o un grupo arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido.

- 30 También se prefiere una biblioteca de compuestos de fórmula (I) donde R es un grupo $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ con uno de R^a y R^b como un átomo de hidrógeno y el otro R^a y R^b como alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, un grupo arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido.

Para una referencia general a las bibliotecas anteriores de compuestos de fórmula (I), véase la sección experimental.

- 35 A partir de todo lo anterior, resulta evidente para el experto en la materia que una vez que está preparada una biblioteca de derivados de 3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona, por ejemplo consistente en unos pocos miles de compuestos de fórmula (I), dicha biblioteca se puede usar muy ventajosamente para la exploración respecto a cinasas dadas, como se indica anteriormente.

Véase, para una referencia general a bibliotecas de compuestos y usos de los mismos como herramientas de exploración de actividades biológicas, J. Med. Cjem. 1999, 42, 2373-2382; y Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000), 223-226.

- 40 FARMACOLOGÍA

La actividad inhibidora de los inhibidores putativos de cinasa y la potencia de los compuestos seleccionados se determinó mediante un método de ensayo basado en el uso del ensayo de Cinasa Luminiscente Kinase-Glo® (disponible comercialmente en Promega corporation y descrito en Koresawa, M. Y Okabe, T. (2004) High-throughput screening with quantitation of ATP consumption: a universal non-radioisotope, homogeneous assay for protein kinase. *Assay Drug Dev. Technol.* 2, 153-60).

La disminución de ATP como resultado de la actividad cinasa se puede monitorizar de una forma altamente sensible mediante el uso de Kinase-Glo® o Kinase-Glo® Plus Reagent, el cual usa luciferina, oxígeno y ATP como sustrato en una reacción que produce oxiluciferina y luz.

Las formas cortas y abreviaturas usadas aquí tienen el significado siguiente:

10	BSA	albúmina de suero bovino
	Tris	2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol
	Hepes	ácido N-(2-hidroxietil)piperazin-N'-(2-etanosulfónico)
	DTT	<i>threo</i> -1,4-dimercapto-2,3-butanodiol
	THF	tetrahidrofurano
15	MTBE	éter metil terc-butílico
	DIPEA	diisopropiletilamina
	PyBOP	benzotriazol-iloxitris(pirrolidino)fosfonio hexafluorofosfato
	TFA	ácido trifluoroacético
	TMOF	trimetil ortoformiato
20	DCE	dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	KDa	Kilo Dalton
25	mg	miligramo
	µg	microgramo
	ng	nanogramo
	L	litro
	mL	mililitro
30	µL	microlitro
	M	molar
	mM	milimolar
	µM	micromolar
	nM	nanolar

35 Las condiciones de reacción de la cinasa dependen de la diana (enzima) y por tanto sufren adaptaciones individuales. El Ensayo Cinasa Luminiscente Kinase-Glo® se puede usar con virtualmente cualquier combinación de cinasa y sustrato.

Las condiciones del tampón también pueden variar dependiendo de la cinasa de interés (p. ej. para PKA se usa una composición de Tris pH 7,5 40 mM, MgCl₂ 20 mM, BSA 0,1 mg/ml, en 50 µl de volumen final). Típicamente el intervalo de titulación del ATP es 0,1 µM a 10 µM.

El sustrato cinasa óptimo da como resultado el mayor cambio en la luminiscencia, al comparar los pocillos de reacción con cinasa con los pocillos sin cinasa.

La cantidad óptima de cinasa se determina haciendo dos diluciones en serie a través de placas usando la cantidad óptima de ATP y el sustrato cinasa óptimo. La cantidad óptima de cinasa que se debe usar en los posteriores cribajes de compuestos y determinaciones de IC₅₀ es la cantidad necesaria para que la luminiscencia se encuentre en el intervalo lineal de la curva de titulación de cinasa (respuesta sigmoidal según la dosis).

Ensayo Kinase-Glo® robotizado

Este ensayo se estableció para la medición de la actividad y/o la inhibición de cinasa. Es homogéneo, rápido, exento de radioactividad y es adecuado para todo tipo de proteína cinasas.

50 Se estableció el ensayo en placas de 384 pocillos: la mezcla de ensayo consistió en:

- 1) 3x mezcla de enzimas (realizado en tampón cinasa 3X), 5 µl/pocillo
- 2) 3x mezcla de sustrato y ATP (realizado en ddH₂O), 5 µl/pocillo
- 3) 3x compuesto de fórmula (I) (diluido en ddH₂O – DMSO al 3 %), 5 µl/pocillo

55 Como resultado, se evaluó el porcentaje de inhibición a 10 µM para cada compuesto ensayado: véase abajo la dilución del compuesto y el esquema del ensayo. Cada enzima tuvo su propia constitución de tampón, tipo de sustrato y concentración. En cambio, el tiempo de incubación fue 90 min para todas las dianas.

Los compuestos de ensayo se introdujeron en placas de 96 pocillos como una solución 1 mM en DMSO 100 %. Las placas se diluyeron hasta 30 μ M en ddH₂O, DMSO 3 %; 4 placas se reorganizaron en placas de 384 pocillos dispersando 5 μ l de cada placa de 96 pocillos en los cuatro cuadrantes de una placa de 384 pocillos. En el pocillo P23 y P24 se añadió el estándar interno inhibidor estaurosporina.

5 Esquema del ensayo

Las placas de ensayo se llenaron primero con 5 μ l de dilución del compuesto (30 μ M, correspondiente a dilución 3X) y después se cargaron sobre una estación robotizada junto con un depósito para la mezcla de enzima (3X) y uno para la mezcla de ATP (3X), específico para cada diana estudiada.

10 Para iniciar el ensayo, el robot aspiró 5 μ l de mezcla ATP/sustrato, creó un espacio de aire dentro de las puntas (5 μ l) y aspiró 5 μ l de la mezcla de enzima. El posterior dispensado en las placas de ensayo permitió el inicio de la reacción cinasa tras 3 ciclos de mezclado, realizado por el propio robot pipeteando arriba y abajo. En este punto, se restauró la concentración correcta para todos los reactivos.

15 El robot incubó las placas durante 90 minutos a temperatura ambiente y después paró la reacción mediante pipeteado de 15 μ l de reactivo Kinase-Glo® en la mezcla de reacción. Se realizaron tres ciclos de mezclado inmediatamente después de la adición del reactivo.

El principio de la técnica Kinase-Glo® es la presencia en la mezcla de reactivo de oxígeno, luciferina y enzima luciferasa: en presencia del ATP que queda de la reacción de cinasa, se produce oxi-luciferina con la emisión de luz, que depende directamente de la cantidad de ATP. Para obtener rendimientos óptimos de esta técnica, la reacción de cinasa debería utilizar al menos un 15-20 % del ATP disponible.

20 Tras otros 60 minutos de incubación para estabilizar la señal luminiscente, las placas se leyeron en un instrumento ViewLux®. Los datos se analizaron usando el paquete de software Assay Explorer® que proporciona datos de porcentajes de inhibición.

Como ejemplo, aquí se presentan las condiciones de ensayo usadas para probar los compuestos de fórmula (I) frente a ALKtide YFF APCo cinasa;

25 Concentración de ATP: 1 μ M

Concentración de enzima: 100 nM

Tampón de reacción: Hepes 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, MnCl₂ 1 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 3 μ M, BSA 0,2 mg/ml

Procedimiento de ensayo: añadir 5 μ l de compuesto de fórmula (I) (3x), añadir 5 μ l de mezcla (3x) ATP/S en tampón 1x; añadir 5 μ l de enzima en tampón 2x+3x BSA; para el blanco, añadir 5 μ l de tampón 2x+3x BSA sin enzima.

30 Después de 90 minutos de incubación, añadir 15 μ l/pocillo de reactivo Kinase-Glo. Tras 60-90 minutos de incubación para estabilizar la señal de luminiscencia, se leen las placas en un instrumento ViuwLux.

Algunos compuestos representativos de la invención de la fórmula (I), tales como los compuestos A23-M-B63, A23-M-B55 y A20-M-B14 (para los significados de los códigos, véase la sección de Ejemplos), a una dosis de 10 μ l han demostrado tener un % de inhibición > 25 % al ensayarse en el método descrito arriba.

35 Por tanto, los compuestos novedosos de la invención inesperadamente están provistos de una actividad cinasa inhibidora frente a un panel seleccionado de cinasas, y de este modo son particularmente ventajosas en la terapia contra los trastornos proliferativos asociados a una actividad cinasa alterada.

40 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de forma individual o, alternativamente, en combinación con tratamientos contra el cáncer conocidos, como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la

45 ruta de transducción de señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores del cdks, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares.

Si se formulan como una dosis fija, dichos productos combinados emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito abajo y emplean el otro agente farmacéuticamente activo dentro del intervalo de dosificación aprobado.

50 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar secuencialmente con agentes anticancerígenos conocidos cuando una formulación combinada es inapropiada.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, p. ej., a humanos, se pueden administrar mediante las rutas usuales y el nivel de dosificación depende de la edad, el peso, la condición del paciente y la vía de administración.

Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500 mg por dosis, de 1 a 5 veces al día. Los compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas de dosificación, p. ej., oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos grajeados o recubiertos con película, soluciones líquidas o suspensiones; rectalmente en forma de supositorios; parenteralmente, p. ej., intramuscularmente, o mediante inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual puede ser un portador o un diluyente.

- 10 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan usualmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéuticamente adecuada. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el principio activo, diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato magnésico o cálcico, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, p. ej., almidones, goma arábica, gelatina metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, p. ej., almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón de maíz; mezclas efervescentes; sustancias colorantes; edulcorantes; agentes humectantes como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden preparar de forma conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, granulación, compresión, grajeado, o recubrimiento con película.

- 20 Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, p. ej., jarabes, emulsiones y suspensiones. Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como portador, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de portadores, goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinílico. La suspensión o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua estéril, aceite de oliva, etil oleato, glicoles, p. ej., propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

- 25 Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como portador, agua estéril o preferentemente deben encontrarse en forma de soluciones estériles, acuosos, isotónicas, salinas, o pueden contener propilenglicol como portador.

- 30 Los supositorios pueden contener, juntos con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., manteca de cacao, polietilenglicol, un detergente éster de ácido graso sorbitán polioxietileno o lecitina.

Con la intención de ilustrar mejor la presente invención, sin poner ninguna limitación a la misma, ahora se indican los ejemplos siguientes.

Sección experimental

- 35 Métodos generales

LA cromatografía flash se realizó en gel de sílice (Merck grado 9395, 60A). Los tiempos de retención de cromatografía líquida de alta presión (HPLC: valores t.R.) se determinaron mediante:

HPLC Método 1A y 1B:

- 40 En esta solicitud se utilizó un Waters Alliance LC mod. 2795 equipado con un detector de UV variable mod 2487, un detector de quimio-luminiscencia de nitrógeno (CLND, Antek 8060) y un detector de masas Waters ZQ2000 (interfaz ESI). El flujo total se dividió y distribuyó entre los tres detectores con una relación fija (64:15:21 UV:MS:CLND). El cromatógrafo de líquidos estaba equipado con una columna de diámetro interno 30 × 3,0 mm (Waters xBridge C18, partículas de 3,5 µm), termostatzada a 50°C. Se utilizaron dos fases móviles: la fase A era ácido fórmico 0,05 % p/v en (1 ml/L de ácido fórmico al 50 % Fluka 09676 en agua altamente purificada) y la fase B era 70/25/5 (v/v/v) MeOH/iPrOH/H₂O conteniendo 0,035 % p/v de ácido fórmico (700 µl/L de ácido fórmico al 50 % Fluka 09676).

Se inyectó un volumen de 5 µl de una solución muestra nominal 1 mM en DMSO (secuencial, modo bucle parcial sin espacios de aire) y se llevó a cabo un análisis genérico de gradiente de fase reversa a 0,8 ml/min, o bien en una variante rápida (método 1A) o lenta (método 1B), tal y como se indica en la siguiente tabla:

Método 1A		Método 1B	
tR (min)	Fase B (%)	tR (min)	Fase B (%)
0,00	0	0,00	0

(continuación)

Método 1A		Método 1B	
tR (min)	Fase B (%)	tR (min)	Fase B (%)
5,00	100	8,00	100
5,70	100	9,00	100
5,71	0	9,01	0
6,3	Tiempo de parada	9,6	Tiempo de parada
7,9	Tiempo total de análisis (*)	11,2	Tiempo total de análisis (*)
(*) entre inyecciones consecutivas			

El detector de UV operaba a 220 nm, con una frecuencia de muestreo de 5 Hz. El aparato de MS operaba a 3,2 kV de voltaje de capilaridad, 30 V de cono, 2 V de extractor, 0,5 V de lente RF, 400 L/h de flujo de desolvatación, 100 L/h de flujo de cono, 100°C de temperatura de fuente, 150°C de temperatura de desolvatación, barrido completo ESI(+) con adquisición entre 120-1200 amu, con una frecuencia de muestreo de 1,7Hz. El detector CNLD operaba a una temperatura de horno de 1050°C, flujo de entrada de oxígeno 280 ml/min, flujo de entrada de argón de 80 ml/min, flujo de compensación de argón de 25 ml/min, 30 ml/min de ozono, vacío de 28 torr, voltaje de 750 V PMT, cámara PMT a +10°C, alta sensibilidad, selección 5, frecuencia de muestreo de 4 Hz.

10 HPLC Método 2:

Instrumentación: Sistema HPLC Waters 2790 equipado con un detector Waters PDA y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ 2000, equipado con una fuente de iones de electrospray (ESI).

15 Condiciones cromatográficas: Columna Waters X Terra RP18 (4,6 × 50 mm, 3,5 µm); la fase móvil A era tampón acetato amónico 5 mM (pH 5,2 con ácido acético)/acetonitrilo (95:5) y la fase móvil B H₂O/acetonitrilo (5:95). El gradiente fue del 10 al 90 % en B durante 8 min, constante al 100 % en B durante 2 min. Se extrajeron los canales de PDA a 220 y 254 nm. El flujo era de 1 ml/min. El volumen de inyección 10 µl. Barrido completo, rango de masas desde 100 a 800 amu. El voltaje de capilaridad era de 3,5 kV; temperatura de la fuente 120°C; cono de 14 V. Los tiempos de retención (HPLC t_r) se dan en minutos a 220 nm o a 254 nm. Las masas se dan en relación m/z.

20 En caso necesario, los compuestos se purificaron mediante HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge Prep Shield RP18 (19 × 100 mm, 5 µm) o en una columna Phenomenex Gemini C18 (21,2 × 250 mm, 10 µm), utilizando un sistema de auto-purificación Waters FractionLynx equipado con un detector Waters PDA y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ, ionización de electrospray, modo positivo. La fase móvil A era agua al 0,05 % en NH₃/acetonitrilo 95:5 y la fase móvil B era acetonitrilo. El gradiente iba de 10 a 90 % en B durante 8 min o 15 min. El flujo era de 20 ml/min.

25 Se realizó espectrometría ¹H-RMN en un instrumento Bruker AVANCE 400MHz de compartimento simple con gradientes. Equipado con una sonda QNP (sonda de 4 núcleos intercambiable – ¹H, ¹³C, ¹⁹F y ³¹P) (Método 1 de RMN) o en un Mercury VX 400 operando a 400,45 MHz equipado con una sonda de resonancia doble de 5 mm [¹H (15N-³¹P) ID_PFG Varian] (Método 2 de RMN).

30 Los compuestos de fórmula (I) con un carbono asimétrico que se obtuvieron como mezcla racémica se resolvieron mediante separación HPLC en columnas quirales. Específicamente, por ejemplo, se pueden utilizar columnas preparativas CHIRALPACK® AD, CHIRALPACK® AS, CHIRALCELL® OJ.

Tal y como se indicó previamente, muchos compuestos de fórmula (I) de la invención se sintetizaron en paralelo, de acuerdo con las técnicas de química combinatoria.

35 A este respecto, algunos compuestos así preparados se identificaron convenientemente de forma inequívoca, mediante los sistemas de codificación de las tablas III, VI, V y VI junto con los tiempos de retención de HPLC (métodos 1 y 2) y masas.

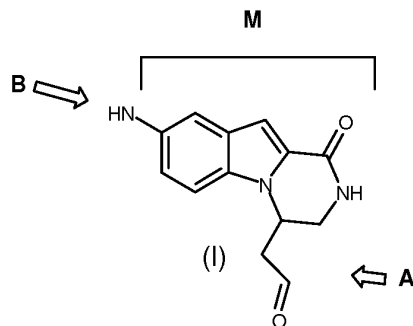
Cada código, el cual identifica un único compuesto de fórmula (I), consiste en tres unidades A-M-B.

A representa cualquier sustituyente R₁- [véase fórmula (I)] y está unido al resto de la fracción 3,4-dihidro-2H-piracino[1,2-a]indol-1-ona a través del átomo del grupo carbonilo para dar derivados de 3,4-dihidro-2H-piracino[1,2-

a]indol-1-ona; cada radical A (sustituyente) está representado en la siguiente tabla I.

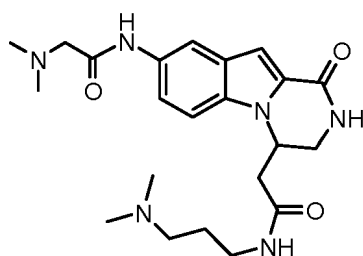
B representa cualquier sustituyente R- [véase fórmula (I)] y está unido al resto de la fracción 3,4-dihidro-2H-piracino[1,2-a]indol-1-ona a través del átomo de nitrógeno del grupo NH para dar derivados de 3,4-dihidro-2H-piracino[1,2-a]indol-1-ona sustituidos en la posición 8; cada radical B (sustituyente) está representado en la siguiente tabla II.

M se refiere al núcleo central de la estructura divalente de 3,4-dihidro-2H-piracino[1,2-a]indol-1-ona sustituida en los grupos carbonilo por grupos A y en la posición 8 (a través del grupo NH) por los grupos B, esencialmente como se describe a continuación:

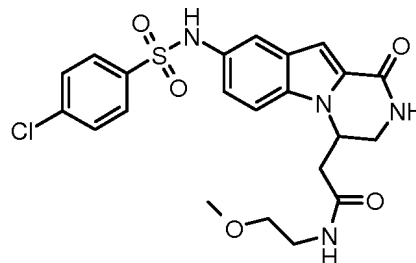


Para facilitar la referencia, cada grupo A o B de las tablas I y II ha sido identificado con la fórmula química apropiada indicando a su vez el punto de unión con el resto de la molécula M.

A modo de ejemplo, el compuesto A2-M-B2 de la tabla III (entrada 1) representa una 3,4-dihidro-2H-piracino[1,2-a]indol-1-ona M sustituida en la posición 8 por el grupo B2 (a través del grupo NH), y por el grupo A2 a través del grupo CO; igualmente, el compuesto A4-M-B9 de la tabla IV (entrada 780) representa una 3,4-dihidro-2H-piracino[1,2-a]indol-1-ona M sustituida en la posición 8 por el grupo B9 (a través del grupo NH), y por el grupo A4 a través del grupo CO, tal y como sigue:



A2-M-B2



A4-M-B9

Tabla I - grupos A

Fragmento	CÓDIGO	Fragmento	CÓDIGO
	A1		A15
	A2		A16
	A3		A18

(continuación)

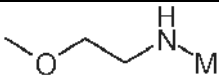
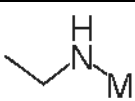
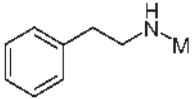
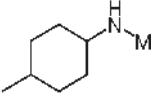
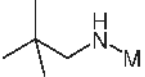
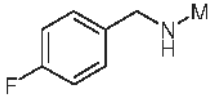
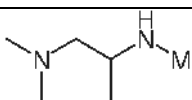
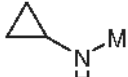
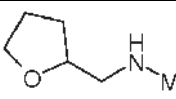
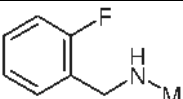
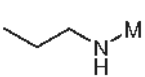
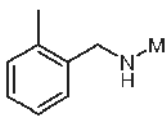
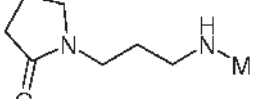
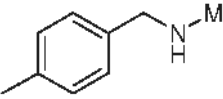
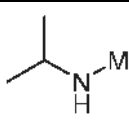
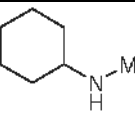
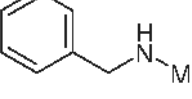
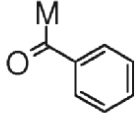
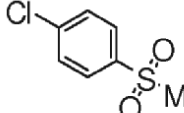
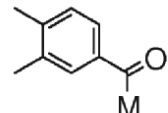
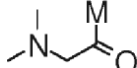
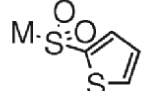
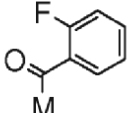
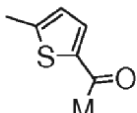
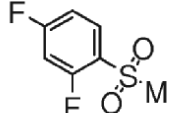
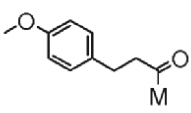
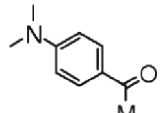
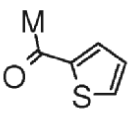
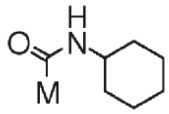
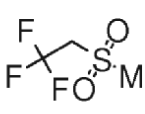
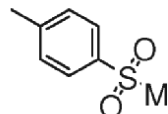
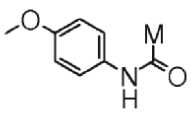
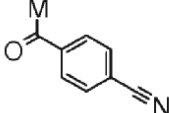
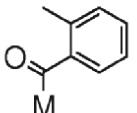
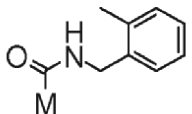
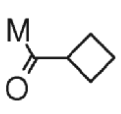
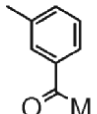
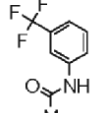
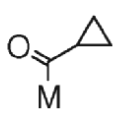
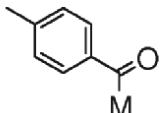
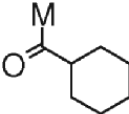
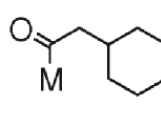
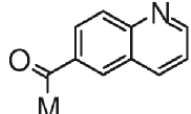
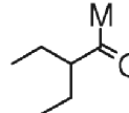
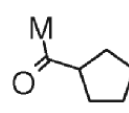
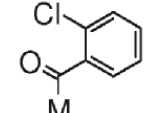
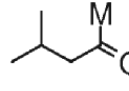
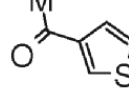
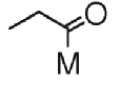
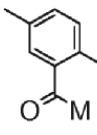
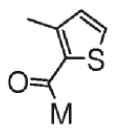
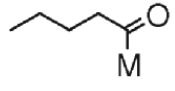
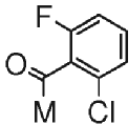
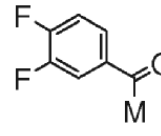
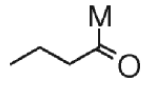
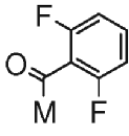
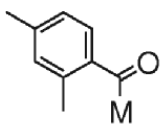
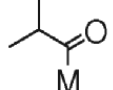
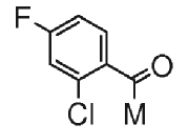
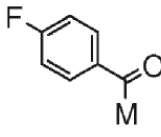
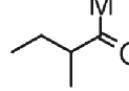
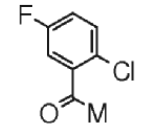
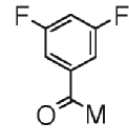
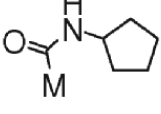
Fragmento	CÓDIGO	Fragmento	CÓDIGO
	A4		A19
	A5		A20
	A6		A21
	A8		A22
	A10		A23
	A11		A24
	A12		A25
	A13		A27
	A14		A28

Tabla II - grupos B

Fragmento	CÓDIGO	Fragmento	CÓDIGO	Fragmento	CÓDIGO
	B1		B9		B17
	B2		B10		B18
	B3		B11		B19
	B4		B12		B20
	B5		B13		B21
	B6		B14		B22
	B7		B15		B23
	B8		B16		B24

(continuación)

Fragmento	CÓDIGO	Fragmento	CÓDIGO	Fragmento	CÓDIGO
	B25		B35		B45
	B26		B36		B46
	B27		B37		B47
	B28		B38		B48
	B30		B39		B49
	B31		B40		B50
	B32		B41		B51
	B33		B42		B52
	B34		B43		B53

(continuación)

Fragmento	CÓDIGO	Fragmento	CÓDIGO	Fragmento	CÓDIGO
	B54		B62		B70
	B55		B63		B71
	B56		B64		B72
	B57		B65		B73
	B58		B66		B74
	B59		B67		B75
	B60		B68		B76
	B61		B69		

Preparación de ácido 5-nitro-1H-indol-2-carboxílico (III)

Se añadió LiOH·H₂O (1,06 g, 46,2 mmol, 2,1 eq.) a una suspensión de 5-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (II) (5,15 g, 22 mmol, 1 eq.) en THF/MeOH/H₂O 1:1:2 (180 ml). La suspensión final se volvió de color amarillo oscuro y se agitó a 25°C. Después de 30 min se completó la solubilización y la conversión total se consiguió después de 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se neutralizó con HCl 2 N hasta que la solución alcanzó pH 5. Los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron mediante evaporación bajo presión reducida y se filtró y secó el precipitado blanco para dar el compuesto de fórmula (III). Rendimiento = 4,53 g (cuantitativo).

El mismo procedimiento a una escala de 50 g rindió 42,2 g del compuesto de fórmula (III) (rendimiento del 96 %).

LCMS (HPLC Método 2): m/z 205 $[M-H]^-$ @ t.r. 2,58 min. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,59 (dd, J = 15,91, 5,67 Hz, 1H) 2,82 (dd, J = 15,97, 8,29 Hz, 1H) 3,58 (dd, J = 12,86, 5,67 Hz, 1H) 3,89 (dd, J = 13,35, 4,08 Hz, 1H) 5,17 - 5,23 (m, 1H) 7,36 (s, 1H) 7,80 (d, J = 9,15 Hz, 1H) 8,15 (dd, J = 9,15, 2,32 Hz, 1H) 8,27 (d, J = 5,12 Hz, 1H) 8,72 (d, J = 2,32 Hz, 1H) 12,58 (br.s., 1H).

Preparación de (2,2-dimetoxi-etil)-amida del ácido 5-nitro-1H-indol-2-carboxílico (IV)

Se añadió cloruro de tionilo (8 ml, 110 mmol, 5 eq.) a una suspensión del compuesto de fórmula (III) (4,53 g, 22 mmol, 1 eq.) en dioxano seco (50 ml). La suspensión final se llevó a reflujo en atmósfera seca (válvula de $CaCl_2$) durante 2 h, y la reacción se volvió de color marrón claro durante el procedimiento. Se enfrió la reacción a 25°C y los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron mediante evaporación bajo presión reducida, se añadió entonces tolueno seco (25 ml) y se eliminó bajo vacío, repitiéndose esta operación dos veces. El residuo marrón (22 mmol, 1 eq.) se añadió por porciones a una solución enfriada a 0°C de $NaHCO_3$ (3,7 g, 43,95 mmol, 2 eq.) y 2,2-dimetoxi-etilamina (2,39 ml, 21,97 mmol, 1 eq.) en dioxano/agua 4:1 (100 ml), y se agitó la suspensión durante 2 h a t.a. Los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron mediante evaporación bajo presión reducida y el precipitado amarillo se filtró y secó para dar (2,2-dimetoxi-etil)-amida del ácido 5-nitro-1H-indol-2-carboxílico (IV). Rendimiento = 5,80 g (90 %).

El mismo procedimiento a una escala de 42,2 g rindió 52,75 g del compuesto de fórmula (IV) (rendimiento del 82 %).

LCMS (HPLC Método 2): m/z 294 $[M+H]^+$ @ t.r. 4,46 min. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,31 (s, 6H) 3,40 (t, J = 5,73 Hz, 2H) 4,53 (t, J = 5,49 Hz, 1H) 7,43 (d, J = 1,46 Hz, 1H) 7,57 (d, J = 9,02 Hz, 1H) 8,07 (dd, J = 9,02, 2,32 Hz, 1H) 8,70 (d, J = 2,32 Hz, 1H) 8,80 (t, J = 6,04 Hz, 1H) 12,30 (s, 1H).

Preparación de 4-hidroxi-8-nitro-3,4-dihidro-2H-piracino[1,2-a]indol-1-ona (V)

Se añadió HCl 2 N (13,75 ml, 27,5 mmol, 2,5 eq.) a una solución del compuesto de fórmula (IV) (3 g, 11 mmol, 1 eq.) en acetona (200 ml), la solución final se agitó a 25°C durante 48 h. La solución se secó bajo presión reducida rindiendo el compuesto de fórmula (V) como un sólido amarillo que se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. El mismo procedimiento a una escala de 30 g se llevó a cabo sin problemas. Rendimiento típico: 97 %.

Advertencia: a una escala mayor se debe realizar obligatoriamente una etapa de secado cuidadoso hasta llegar a un peso constante para evitar que el HCl residual interfiera la etapa siguiente.

LCMS (HPLC Método 2): m/z 246 $[M+H]^+$ @ t.r. 3,1 min (pico ancho).

Preparación de (8-nitro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indol-4-il)-acetato de metilo (VII)

Se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (509 mg, 12,14 mmol, 1,5 eq.) a una solución de trimetil fosfonoacetato (VI) (1,28 ml, 8,90 mmol, 1,2 eq.), al compuesto de fórmula (V) (2,0 g, 8,09 mmol, 1 eq.) y agua (4,4 ml, 240 mmol, 30 eq.) en THF (100 ml) y se agitó la solución a 25°C durante 4 horas, se eliminaron entonces los compuestos orgánicos volátiles bajo presión reducida y el crudo del residuo se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional, después de la adición de 100 ml de agua.

A una escala mayor (110 mol) la reacción fue peor (conversión baja) por el residuo de HCl mencionado anteriormente.

LCMS (HPLC Método 2): m/z 304 $[M+H]^+$ @ t.r. 3,96 min. 1H -RMN (sobre el producto aislado) (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,68 (dd, J = 15,61, 6,22 Hz, 1H) 2,92 (dd, J = 15,49, 7,44 Hz, 1H) 3,51 (s, 3H) 3,58 (ddd, J = 13,29, 5,37, 1,10 Hz, 1H) 3,90 (dd, J = 13,41, 4,15 Hz, 1H) 5,25 (dt, J = 6,83, 3,66 Hz, 1H) 7,36 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,15 Hz, 1H) 8,17 (dd, J = 9,27, 2,32 Hz, 1H) 8,28 (d, J = 5,00 Hz, 1H) 8,72 (d, J = 2,20 Hz, 1H).

Preparación de ácido (8-nitro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-piracino[1,2-a]indol-4-il)-acético (VII)

Se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (408 mg, 9,72 mmol, 1,2 eq.) a una solución acuosa del crudo del ejemplo 4 y la suspensión resultante se agitó a 25°C durante 4 horas. Se filtró la suspensión marrón. Se neutralizó la disolución madre de color marrón oscuro con HCl 2 N hasta alcanzar pH 5 (precipitado amarillo), los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y se filtró el precipitado amarillo. El crudo del material se agitó con acetona (20 ml/g de crudo) durante 12 horas, se filtró entonces el material sin disolver y se secó bajo presión reducida (sólido amarillo pálido). Rendimientos: 1,2 g del derivado ácido de fórmula (VII) (50 % en dos etapas) 89 % pureza UV @254 nm.

El mismo procedimiento a una mayor escala rindió el compuesto de fórmula III con un rendimiento medio del 35 % en dos etapas y un 90 % de pureza UV @254 nm, la impureza principal es el material de partida del ejemplo 4.

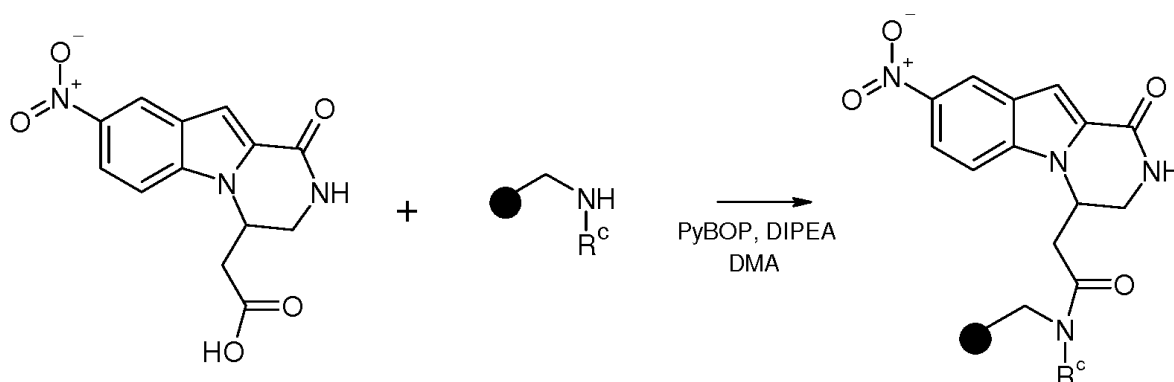
LCMS (HPLC Método 2): m/z 288 $[M+H]^+$ @ t.r. 2,62 min. 1H -RMN (sobre el producto aislado) (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,59 (dd, J = 15,91, 5,67 Hz, 1H) 2,82 (dd, J = 15,97, 8,29 Hz, 1H) 3,58 (dd, J = 12,86, 5,67 Hz, 1H) 3,89 (dd, J

= 13,35, 4,08 Hz, 1H) 5,17 - 5,23 (m, 1H) 7,36 (s, 1H) 7,80 (d, J = 9,15 Hz, 1H) 8,15 (dd, J = 9,15, 2,32 Hz, 1H) 8,27 (d, J = 5,12 Hz, 1H) 8,72 (d, J = 2,32 Hz, 1H) 12,58 (br.s., 1H).

Procedimiento general: carga de alilamina (correspondiente al fragmento A7 de la Tabla I) en una resina de metoxibenzaldehído poliestireno sensible a ácido (resina AMEBA II).

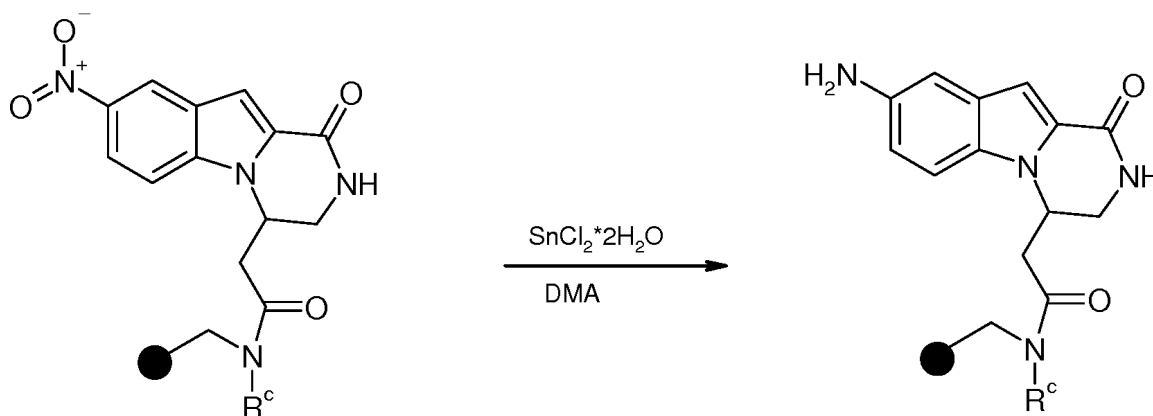
- 5 Se suspendió resina 4-(4-formil-3-metoxifenoxi)butiril aminometil (copoliestireno-1 %DVB) (6,0 g, 5,88 mmol, 0,98 mmol/g, 1 eq.) en THF seco (60 ml) y se añadió alilamina (29,4 mmol, 5 eq.). La suspensión resultante se agitó a 25°C durante 2 h. Se añadieron entonces ácido acético (1,68 ml, 29,4 mmol, 5 eq.) y NaBH(AcO)₃ (3,12 g, 14,7 mmol, 3 eq.) y se agitó la suspensión final durante 16 h a 25°C. Se enjuagó la resina con THF (2 ciclos), MeOH (2 ciclos), DCM (2 ciclos), MeOH (2 ciclos), DMF (2 ciclos) y DCM (3 ciclos) y se secó entonces con un flujo de nitrógeno.

Carga de la matriz de 3,4-dihidro-2H-piracino[1,2-a]indol-1-ona sobre la resina preparada anteriormente



- 15 Se agitó durante 30 min una solución del derivado de ácido de fórmula (VII) (57 mg, 0,2 mmol, 2 eq.), DIPEA (0,068 ml, 0,39 mmol, 4 eq.), PyBOP (102,75 mg, 0,2 mmol, 2 eq.) en DMF seco (2,0 ml) y se añadió entonces la resina del ejemplo 6 (0,1 mmol, 1 eq.) y se agitó la suspensión final durante 20 h a 25°C. Se lavó la resina secuencialmente con DMF (1 ml), DCM (1 ml), DMF (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), agua (1 mL), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), MTBE (1 ml, 2 ciclos) y se secó entonces con aire.

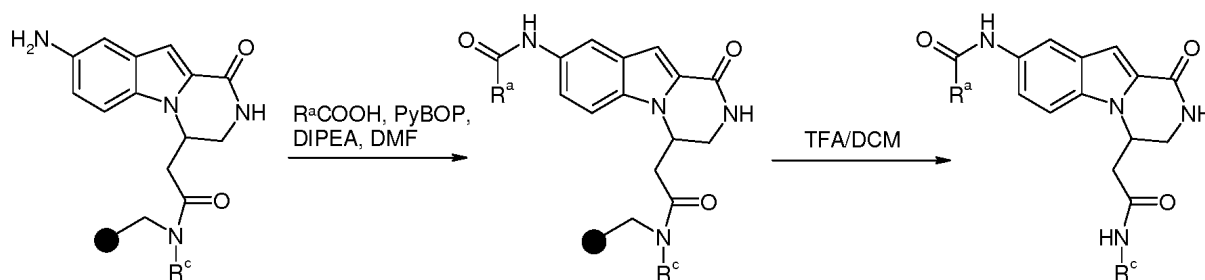
Reducción del grupo nitro



- 20 Se suspendió la resina de fórmula (XVIII) (0,1 mmol, 1 eq.) en una solución de SnCl₂·2H₂O 2 M en DMF (1,5 ml). Se agitó el compuesto final de fórmula (XIX) en suspensión durante 48 horas a 25°C. La resina se lavó secuencialmente con DMF (1 ml), DCM (1 ml), DMF (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), agua (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), MTBE (1 ml, 2 ciclos) y se secó entonces con flujo de nitrógeno. Se hizo reaccionar la resina anteriormente mencionada cargada con 3,4-dihidro-2H-piracino[1,2-a]indol-1-ona de acuerdo con las etapas alternativas posteriores para conseguir los derivados de carboxamida, sulfonamida, urea y amina.

Ejemplo 1

Preparación de A28-M-B1



Se añadió un ácido carboxílico de fórmula (VIII) (0,3 mmol, 3 eq.), donde R^a corresponde al fragmento B1 de la tabla II, a la resina del ejemplo 8 donde R^c corresponde al fragmento A28 de la tabla I, en una solución de DIPEA (68,5 L, 0,4 mmol, 4 eq.) y PyBOP (156 mg, 0,3 mmol, 3 eq.) en DMF seco (2,5 ml) y se agitó la solución durante 30 min, entonces se añadió a la resina del ejemplo 8 (0,1 mmol, 1 eq.) y se agitó a 25°C en un reactor (Quest 210™ o Miniblocks™). La resina se lavó secuencialmente con DMF (1 ml), DCM (1 ml), DMF (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), agua (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), MTBE (1 ml, 2 ciclos) y se secó entonces con aire. Se suspendió la resina (0,1 mmol, 1 eq.) en una solución de TFA/DCM 1:1 (2 ml) y se agitó durante 2 h a 25°C. Se recogió la fase en solución y se enjuagó la resina con DCM (que se recogió igualmente), y se realizó un segundo ciclo. El lavado final se realizó con MeOH. Todos los recogidos se secaron bajo presión reducida rindiendo el compuesto A28-M-B1 (véase entrada 754 de la tabla III más adelante).

LCMS (HPLC Método 1A): m/z 377 $[M+H]^+$ @ t.r. 2,41 min. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,62 (s, 1H) 8,07 (s, 1H) 8,03 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H) 7,92 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H) 7,36 – 7,47 (m, 2H) 7,00 (s, 1H) 4,85 – 5,14 (m, 1H) 3,83 (dd, $J = 13,2, 4,3$ Hz, 1H) 3,48 (dd, $J = 12,8, 5,6$ Hz, 1H) 3,09 (s, 2H) 2,85 – 3,03 (m, 2H) 2,31 (s, 6H) 2,20 (br.s., 8H) 1,27 – 1,51 (m, 2H).

Se prepararon también los siguientes compuestos de la tabla III siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9 y empleando cualquier reactivo adecuado según el procedimiento de la invención, lo que significa cargando cualquier amina compatible con la resina, mediante la acilación de la función amino en posición 8 de la fracción 3,4-dihidro-2H-piracino[1,2-a]indol-1-ona con un ácido carboxílico adecuado y finalmente llevando a cabo la hidrólisis de la resina.

Tabla III

Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺
1	A2-M-B2	IB	0,49	429
2	A2-M-B3	IB	3,02	468
3	A2-M-B4	IB	3,09	506
4	A3-M-B2	IB	0,49	457
5	A3-M-B12	IB	3,15	519
6	A3-M-B4	IB	3,16	534
7	A4-M-B2	IB	0,53	402
8	A4-M-B3	IB	4,31	441
9	A4-M-B12	IB	4,26	464
10	A4-M-B4	IB	4,36	479
11	A5-M-B2	IB	2,47	448
12	A5-M-B3	IB	5,38	487
13	A5-M-B12	IB	5,35	510
14	A5-M-B4	IB	5,39	525
15	A6-M-B2	IB	2,37	414
16	A6-M-B3	IB	5,35	453
17	A6-M-B12	IB	5,33	476
18	A6-M-B4	IB	5,36	491
23	A8-M-B4	IB	3,15	506
24	A10-M-B14	1A	2,58	472
25	A10-M-B15	1A	2,49	425
26	A10-M-B16	1A	2,24	411
27	A10-M-B17	1A	3,22	475
28	A10-M-B18	1A	2,7	465
29	A10-M-B20	1A	2,55	453
30	A10-M-B22	1A	2,77	461
31	A10-M-B23	1A	2,98	461
32	A10-M-B24	1A	2,98	461
33	A10-M-B25	1A	3,06	453
34	A10-M-B26	1A	2,82	441
35	A10-M-B27	1A	2,63	427
36	A10-M-B28	1A	3,11	475
38	A10-M-B30	1A	2,66	499
39	A10-M-B31	1A	2,54	483
40	A10-M-B33	1A	2,58	427
41	A10-M-B34	1A	3,1	483
42	A10-M-B35	1A	3,33	467
43	A10-M-B36	1A	2,76	439
44	A10-M-B37	1A	2,55	453
45	A10-M-B38	1A	2,74	467
46	A10-M-B39	1A	3,1	483

Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺
47	A10-M-B40	1A	3,11	475
48	A10-M-B41	1A	2,91	499
49	A10-M-B42	1A	2,83	499
50	A11-M-B33	1A	2,68	385
51	A10-M-B43	1A	2,59	427
53	A10-M-B45	1A	2,26	498
54	A10-M-B46	1A	2,71	481
55	A10-M-B47	1A	2,1	399
56	A10-M-B48	1A	2,71	427
57	A10-M-B49	1A	2,36	413
58	A10-M-B50	1A	2,33	413
59	A10-M-B51	1A	2,85	465
60	A10-M-B52	1A	1,88	385
61	A10-M-B54	1A	2,86	465
62	A10-M-B59	1A	3,19	479
63	A10-M-B60	1A	2,47	465
64	A10-M-B61	1A	2,44	465
65	A12-M-B14	1A	2,46	513
66	A12-M-B15	1A	2,37	466
67	A12-M-B16	1A	2,14	452
68	A12-M-B17	1A	3,08	516
69	A12-M-B64	1A	1,96	489
70	A12-M-B20	1A	2,43	494
71	A12-M-B22	1A	2,63	502
72	A11-M-B34	1A	3,22	441
73	A12-M-B24	1A	2,83	502
74	A12-M-B25	1A	2,88	494
75	A12-M-B26	1A	2,67	482
76	A11-M-B35	1A	3,46	425
77	A12-M-B28	1A	2,96	516
78	A11-M-B36	1A	2,87	397
79	A12-M-B30	1A	2,54	540
80	A12-M-B31	1A	2,41	524
81	A12-M-B33	1A	2,45	468
82	A12-M-B65	1A	2,72	524
83	A12-M-B34	1A	2,96	524
84	A12-M-B35	1A	3,19	508
85	A12-M-B36	1A	2,62	480
86	A12-M-B66	1A	3,16	516
87	A12-M-B37	1A	2,43	494
88	A12-M-B38	1A	2,61	508

(Continuación)

Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺	Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺
89	A12-M-B39	1A	2,95	524	137	A13-M-B54	1A	2,92	423
90	A12-M-B40	1A	2,96	516	138	A13-M-B59	1A	3,26	437
91	A12-M-B41	1A	2,76	540	139	A13-M-B68	1A	2,31	409
92	A12-M-B43	1A	2,46	468	140	A13-M-B60	1A	2,52	423
93	A12-M-B46	1A	2,57	523	141	A13-M-B61	1A	2,5	423
94	A12-M-B47	1A	2	440	142	A14-M-B14	1A	3	478
95	A12-M-B48	1A	2,57	468	143	A14-M-B15	1A	2,96	431
96	A12-M-B49	1A	2,25	454	144	A14-M-B16	1A	2,69	417
97	A12-M-B50	1A	2,2	454	145	A14-M-B17	1A	3,62	481
98	A12-M-B51	1A	2,71	506	146	A14-M-B18	1A	3,14	471
99	A13-M-B14	1A	2,62	430	147	A14-M-B20	1A	2,99	459
100	A13-M-B15	1A	2,54	383	148	A14-M-B22	1A	3,22	467
101	A13-M-B16	1A	2,28	369	149	A14-M-B23	1A	3,41	467
102	A13-M-B17	1A	3,31	433	150	A14-M-B24	1A	3,39	467
103	A13-M-B18	1A	2,77	423	151	A14-M-B25	1A	3,48	459
104	A13-M-B64	1A	2,06	406	152	A14-M-B26	1A	3,28	447
105	A13-M-B20	1A	2,6	411	153	A14-M-B28	1A	3,53	481
106	A13-M-B22	1A	2,85	419	155	A14-M-B30	1A	3,09	505
107	A13-M-B23	1A	3,06	419	156	A14-M-B31	1A	2,95	489
108	A13-M-B24	1A	3,04	419	157	A14-M-B33	1A	3,05	433
109	A13-M-B25	1A	3,12	411	158	A14-M-B34	1A	3,55	489
110	A13-M-B26	1A	2,89	399	159	A14-M-B35	1A	3,73	473
111	A13-M-B27	1A	2,7	385	160	A14-M-B66	1A	3,7	481
112	A13-M-B28	1A	3,19	433	161	A14-M-B37	1A	3,01	459
114	A13-M-B30	1A	2,72	457	162	A14-M-B38	1A	3,18	473
115	A13-M-B31	1A	2,58	441	163	A14-M-B39	1A	3,52	489
116	A13-M-B33	1A	2,63	385	164	A14-M-B40	1A	3,52	481
117	A13-M-B34	1A	3,19	441	165	A14-M-B41	1A	3,35	505
118	A13-M-B35	1A	3,43	425	166	A14-M-B42	1A	3,26	505
119	A13-M-B36	1A	2,83	397	167	A14-M-B67	1A	3,55	505
120	A13-M-B66	1A	3,39	433	169	A14-M-B45	1A	2,68	504
121	A13-M-B37	1A	2,61	411	170	A14-M-B52	1A	2,28	391
122	A13-M-B38	1A	2,81	425	171	A14-M-B54	1A	3,3	471
123	A13-M-B39	1A	3,16	441	172	A14-M-B59	1A	3,58	485
124	A13-M-B40	1A	3,19	433	173	A15-M-B14	1A	2,83	444
125	A13-M-B41	1A	2,98	457	174	A15-M-B15	1A	2,78	397
126	A13-M-B42	1A	2,88	457	175	A15-M-B16	1A	2,51	383
127	A13-M-B67	1A	3,22	457	176	A15-M-B17	1A	3,5	447
128	A13-M-B43	1A	2,63	385	177	A15-M-B18	1A	2,99	437
130	A13-M-B45	1A	2,3	456	178	A15-M-B20	1A	2,82	425
131	A13-M-B46	1A	2,77	439	179	A15-M-B22	1A	3,06	433
132	A13-M-B47	1A	2,12	357	180	A15-M-B23	1A	3,26	433
133	A13-M-B48	1A	2,78	385	181	A15-M-B24	1A	3,25	433
134	A13-M-B49	1A	2,4	371	182	A15-M-B25	1A	3,33	425
135	A13-M-B50	1A	2,37	371	183	A15-M-B26	1A	3,13	413
136	A13-M-B51	1A	2,91	423	184	A11-M-B66	1A	3,43	433

(Continuación)

Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺	Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺
186	A15-M-B30	1A	2,93	471	235	A16-M-B45	1A	2,59	482
187	A15-M-B31	1A	2,8	455	236	A16-M-B46	1A	3,07	465
188	A15-M-B33	1A	2,87	399	237	A16-M-B47	1A	2,42	383
189	A15-M-B34	1A	3,4	455	238	A16-M-B48	1A	3,09	411
190	A15-M-B35	1A	3,62	439	239	A16-M-B49	1A	2,74	397
191	A11-M-B37	1A	2,64	411	240	A16-M-B50	1A	2,7	397
192	A15-M-B37	1A	2,84	425	241	A16-M-B51	1A	3,22	449
193	A15-M-B38	1A	3,02	439	242	A16-M-B52	1A	2,16	369
194	A15-M-B39	1A	3,37	455	243	A16-M-B54	1A	3,22	449
195	A15-M-B40	1A	3,38	447	244	A16-M-B59	1A	3,53	463
196	A15-M-B41	1A	3,2	471	245	A11-M-B38	1A	2,84	425
197	A15-M-B42	1A	3,1	471	246	A16-M-B61	1A	2,78	449
198	A15-M-B67	1A	3,41	471	249	A11-M-B39	1A	3,21	441
200	A15-M-B45	1A	2,5	470	250	A18-M-B14	1A	3,15	492
201	A15-M-B52	1A	2,09	357	251	A18-M-B15	1A	3,14	445
202	A15-M-B54	1A	3,14	437	252	A18-M-B16	1A	2,88	431
203	A15-M-B59	1A	3,46	451	253	A18-M-B17	1A	3,73	495
204	A16-M-B14	1A	2,91	456	254	A18-M-B18	1A	3,28	485
205	A16-M-B15	1A	2,87	409	255	A18-M-B20	1A	3,15	473
206	A16-M-B16	1A	2,6	395	256	A18-M-B22	1A	3,35	481
207	A16-M-B17	1A	3,57	459	257	A18-M-B23	1A	3,55	481
208	A16-M-B18	1A	3,07	449	258	A18-M-B25	1A	3,62	473
209	A16-M-B64	1A	2,33	432	259	A18-M-B26	1A	3,44	461
210	A16-M-B20	1A	2,91	437	260	A11-M-B40	1A	3,21	433
211	A16-M-B22	1A	3,15	445	261	A11-M-B41	1A	3,02	457
212	A16-M-B23	1A	3,35	445	262	A18-M-B30	1A	3,24	519
213	A16-M-B24	1A	3,33	445	263	A11-M-B42	1A	2,91	457
214	A16-M-B25	1A	3,42	437	264	A18-M-B33	1A	3,23	447
215	A16-M-B26	1A	3,21	425	265	A18-M-B34	1A	3,68	503
216	A16-M-B27	1A	3,03	411	266	A18-M-B35	1A	3,85	487
217	A16-M-B28	1A	3,45	459	267	A18-M-B66	1A	3,81	495
219	A16-M-B30	1A	3,01	483	268	A18-M-B37	1A	3,17	473
220	A16-M-B31	1A	2,87	467	269	A18-M-B38	1A	3,31	487
221	A16-M-B33	1A	2,97	411	270	A18-M-B39	1A	3,65	503
222	A16-M-B34	1A	3,49	467	271	A11-M-B67	1A	3,24	457
223	A16-M-B35	1A	3,69	451	272	A18-M-B41	1A	3,47	519
224	A16-M-B36	1A	3,14	423	273	A18-M-B42	1A	3,4	519
225	A16-M-B66	1A	3,64	459	274	A18-M-B67	1A	3,66	519
226	A16-M-B37	1A	2,93	437	275	A11-M-B43	1A	2,68	385
227	A16-M-B38	1A	3,11	451	276	A18-M-B45	1A	2,86	518
228	A16-M-B39	1A	3,47	467	277	A18-M-B52	1A	2,49	405
229	A16-M-B40	1A	3,47	459	278	A18-M-B54	1A	3,45	485
230	A16-M-B41	1A	3,28	483	279	A18-M-B59	1A	3,71	499
231	A16-M-B42	1A	3,18	483	280	A4-M-B15	1A	2,33	399
232	A16-M-B67	1A	3,49	483	281	A4-M-B16	1A	2,1	385
233	A16-M-B43	1A	2,98	411	282	A4-M-B17	1A	3,09	449

(Continuación)

Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺	Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺
283	A4-M-B18	1A	2,57	439	333	A19-M-B37	1A	2,42	397
284	A4-M-B64	1A	1,9	422	334	A19-M-B38	1A	2,64	411
285	A4-M-B20	1A	2,39	427	335	A11-M-B45	1A	2,32	456
286	A4-M-B22	1A	2,63	435	336	A19-M-B40	1A	3,01	419
287	A4-M-B23	1A	2,86	435	337	A19-M-B41	1A	2,81	443
288	A4-M-B24	1A	2,83	435	338	A19-M-B42	1A	2,71	443
289	A4-M-B25	1A	2,89	427	339	A19-M-B67	1A	3,05	443
290	A4-M-B26	1A	2,65	415	340	A11-M-B46	1A	2,8	439
291	A4-M-B27	1A	2,48	401	341	A19-M-B45	1A	2,14	442
292	A4-M-B28	1A	2,96	449	342	A19-M-B52	1A	1,76	329
294	A4-M-B30	1A	2,52	473	343	A19-M-B54	1A	2,74	409
295	A4-M-B31	1A	2,4	457	344	A19-M-B59	1A	3,09	423
296	A4-M-B33	1A	2,42	401	345	A19-M-B68	1A	2,17	395
297	A4-M-B34	1A	2,96	457	346	A19-M-B61	1A	2,36	409
298	A4-M-B35	1A	3,21	441	347	A20-M-B14	1A	3,39	484
299	A4-M-B36	1A	2,61	413	348	A20-M-B15	1A	3,4	437
301	A4-M-B37	1A	2,4	427	349	A20-M-B16	1A	3,23	423
302	A4-M-B38	1A	2,6	441	350	A20-M-B17	1A	4	487
303	A4-M-B39	1A	2,93	457	351	A20-M-B18	1A	3,58	477
304	A4-M-B40	1A	2,97	449	352	A20-M-B64	1A	2,87	460
305	A4-M-B41	1A	2,76	473	353	A20-M-B20	1A	3,46	465
306	A4-M-B42	1A	2,67	473	354	A20-M-B22	1A	3,67	473
307	A4-M-B67	1A	3	473	355	A20-M-B23	1A	3,83	473
308	A4-M-B43	1A	2,43	401	356	A20-M-B24	1A	3,81	473
310	A4-M-B46	1A	2,56	455	357	A11-M-B47	1A	2,15	357
311	A4-M-B47	1A	1,96	373	358	A20-M-B26	1A	3,73	453
312	A4-M-B48	1A	2,56	401	359	A20-M-B28	1A	3,93	487
313	A4-M-B49	1A	2,21	387	361	A20-M-B30	1A	3,51	511
314	A4-M-B50	1A	2,17	387	362	A20-M-B31	1A	3,4	495
315	A4-M-B51	1A	2,69	439	363	A20-M-B33	1A	3,56	439
316	A4-M-B54	1A	2,7	439	364	A20-M-B36	1A	3,7	451
317	A4-M-B59	1A	3,06	453	365	A20-M-B66	1A	4,07	487
318	A4-M-B60	1A	2,34	439	366	A20-M-B37	1A	3,49	465
319	A4-M-B61	1A	2,33	439	367	A20-M-B39	1A	3,93	495
320	A19-M-B17	1A	3,15	419	368	A20-M-B40	1A	3,93	487
321	A19-M-B64	1A	1,91	392	369	A20-M-B42	1A	3,68	511
322	A19-M-B25	1A	2,95	397	370	A20-M-B67	1A	3,92	511
323	A19-M-B26	1A	2,7	385	371	A20-M-B43	1A	3,53	439
324	A19-M-B28	1A	3,01	419	373	A20-M-B45	1A	3,17	510
326	A19-M-B30	1A	2,55	443	374	A20-M-B46	1A	3,58	494
327	A19-M-B31	1A	2,42	427	375	A20-M-B47	1A	3,09	411
328	A19-M-B33	1A	2,46	371	376	A20-M-B49	1A	3,28	425
329	A19-M-B65	1A	2,78	427	377	A20-M-B52	1A	2,75	397
330	A19-M-B34	1A	3,01	427	378	A20-M-B54	1A	3,73	477
331	A19-M-B35	1A	3,28	411	379	A20-M-B59	1A	3,95	491
332	A19-M-B66	1 A	9 94		380	A20-M-B60	1A	3,33	477

(Continuación)

Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺	Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺
407	A11-M-B48	1A	2,82	385	455	A22-M-B18	1A	2,62	421
408	A21-M-B14	1A	3,07	496	456	A11-M-B49	1A	2,44	371
409	A21-M-B15	1A	3,07	449	457	A22-M-B20	1A	2,43	409
410	A21-M-B16	1A	2,8	435	458	A22-M-B22	1A	2,67	417
411	A21-M-B17	1A	3,7	499	459	A22-M-B23	1A	2,91	417
412	A21-M-B18	1A	3,22	489	460	A22-M-B24	1A	2,88	417
413	A21-M-B64	1A	2,51	472	461	A22-M-B25	1A	2,96	409
414	A21-M-B20	1A	3,07	477	462	A22-M-B26	1A	2,71	397
415	A21-M-B22	1A	3,32	485	463	A22-M-B27	1A	2,54	383
416	A21-M-B23	1A	3,5	485	464	A22-M-B28	1A	3,02	431
417	A21-M-B24	1A	3,47	485	466	A22-M-B30	1A	2,56	455
418	A21-M-B25	1A	3,58	477	467	A22-M-B31	1A	2,43	439
419	A21-M-B26	1A	3,39	465	468	A22-M-B33	1A	2,46	383
420	A21-M-B27	1A	3,22	451	469	A22-M-B34	1A	3,03	439
421	A21-M-B28	1A	3,61	499	470	A22-M-B35	1A	3,29	423
423	A21-M-B30	1A	3,16	523	471	A22-M-B36	1A	2,66	395
424	A21-M-B31	1A	3,02	507	472	A22-M-B66	1A	3,25	431
425	A21-M-B33	1A	3,17	451	473	A22-M-B37	1A	2,44	409
426	A21-M-B34	1A	3,62	507	474	A22-M-B38	1A	2,64	423
427	A21-M-B35	1A	3,8	491	475	A22-M-B39	1A	3	439
428	A21-M-B36	1A	3,34	463	476	A22-M-B40	1A	3,02	431
429	A21-M-B66	1A	3,76	499	477	A22-M-B41	1A	2,82	455
430	A21-M-B37	1A	3,1	477	478	A22-M-B42	1A	2,72	455
431	A21-M-B38	1A	3,28	491	479	A22-M-B67	1A	3,07	455
432	A21-M-B39	1A	3,59	507	480	A22-M-B43	1A	2,46	383
433	A21-M-B40	1A	3,61	499	482	A22-M-B45	1A	2,16	454
434	A21-M-B41	1A	3,43	523	483	A22-M-B46	1A	2,62	437
435	A21-M-B42	1A	3,33	523	484	A22-M-B47	1A	1,98	355
436	A21-M-B67	1A	3,61	523	485	A22-M-B48	1A	2,61	383
437	A21-M-B43	1A	3,21	451	486	A22-M-B49	1A	2,25	369
439	A21-M-B45	1A	2,73	522	487	A22-M-B51	1A	2,74	421
440	A21-M-B46	1A	3,23	505	488	A22-M-B52	1A	1,76	341
441	A21-M-B47	1A	2,64	423	489	A22-M-B54	1A	2,75	421
442	A21-M-B48	1A	3,27	451	490	A22-M-B59	1A	3,1	435
443	A21-M-B49	1A	2,93	437	491	A23-M-B14	1A	3,04	496
444	A21-M-B50	1A	2,92	437	492	A23-M-B15	1A	3,02	449
445	A21-M-B52	1A	2,37	409	493	A23-M-B16	1A	2,76	435
446	A21-M-B54	1A	3,37	489	494	A23-M-B17	1A	3,65	499
447	A21-M-B59	1A	3,64	503	495	A23-M-B18	1A	3,2	489
448	A21-M-B68	1A	2,75	475	496	A23-M-B64	1A	2,5	472
449	A21-M-B60	1A	2,96	489	497	A23-M-B20	1A	3,04	477
450	A21-M-B61	1A	2,93	489	498	A23-M-B22	1A	3,28	485
451	A22-M-B14	1A	2,48	428	499	A23-M-B23	1A	3,46	485
452	A22-M-B15	1A	2,37	381	500	A23-M-B24	1A	3,42	485
453	A22-M-B16	1A	2,13	367	501	A23-M-B25	1A	3,53	477
454	A22-M-B17	1A	3,15	431	502	A23-M-B26	1A	3,33	465

(Continuación)

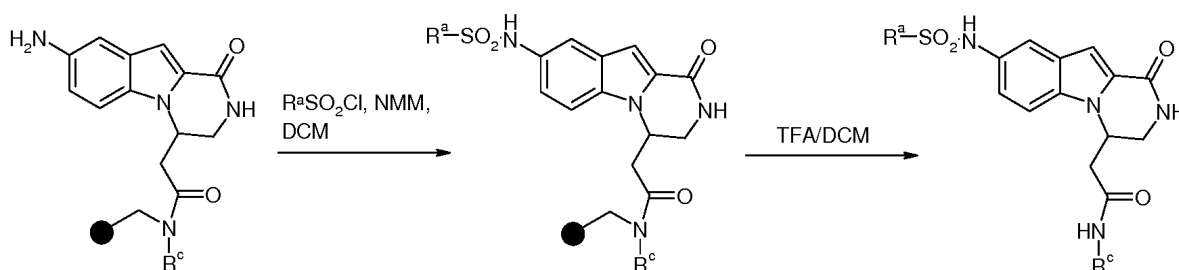
Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺	Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺
503	A23-M-B27	1A	3,16	451	552	A24-M-B34	1A	3,74	503
504	A23-M-B28	1A	3,56	499	553	A24-M-B35	1A	3,88	487
506	A23-M-B30	1A	3,13	523	554	A24-M-B36	1A	3,44	459
507	A23-M-B31	1A	2,99	507	555	A24-M-B66	1A	3,87	495
508	A23-M-B33	1A	3,12	451	556	A24-M-B37	1A	3,23	473
509	A23-M-B34	1A	3,59	507	557	A24-M-B38	1A	3,38	487
510	A23-M-B35	1A	3,77	491	558	A24-M-B39	1A	3,7	503
511	A23-M-B36	1A	3,29	463	559	A24-M-B40	1A	3,7	495
512	A23-M-B66	1A	3,73	499	560	A24-M-B41	1A	3,54	519
513	A23-M-B37	1A	3,06	477	561	A24-M-B42	1A	3,45	519
514	A23-M-B38	1A	3,24	491	562	A24-M-B67	1A	3,71	519
515	A23-M-B39	1A	3,56	507	563	A24-M-B43	1A	3,31	447
516	A23-M-B40	1A	3,57	499	565	A24-M-B45	1A	2,89	518
517	A23-M-B41	1A	3,39	523	566	A24-M-B46	1A	3,34	501
518	A23-M-B42	1A	3,31	523	567	A24-M-B47	1A	2,76	419
519	A23-M-B67	1A	3,58	523	568	A24-M-B48	1A	3,38	447
520	A23-M-B43	1A	3,14	451	569	A24-M-B49	1A	3,06	433
522	A23-M-B45	1A	2,73	522	570	A24-M-B50	1A	3,03	433
523	A23-M-B46	1A	3,2	505	571	A24-M-B52	1A	2,52	405
524	A23-M-B47	1A	2,6	423	572	A24-M-B54	1A	3,49	485
525	A23-M-B48	1A	3,23	451	573	A24-M-B59	1A	3,76	499
526	A23-M-B49	1A	2,88	437	574	A24-M-B60	1A	3,09	485
527	A23-M-B50	1A	2,85	437	575	A25-M-B14	1A	3,23	492
528	A23-M-B51	1A	3,33	489	576	A25-M-B15	1A	3,23	445
529	A23-M-B52	1A	2,35	409	577	A25-M-B16	1A	2,97	431
530	A23-M-B54	1A	3,34	489	578	A25-M-B17	1A	3,81	495
531	A23-M-B59	1A	3,62	503	579	A25-M-B18	1A	3,37	485
532	A11-M-B54	1A	2,95	423	580	A25-M-B64	1A	2,71	468
533	A23-M-B61	1A	2,9	489	581	A25-M-B20	1A	3,24	473
534	A24-M-B14	1A	3,19	492	582	A25-M-B22	1A	3,47	481
535	A24-M-B15	1A	3,18	445	583	A25-M-B23	1A	3,63	481
536	A24-M-B16	1A	2,92	431	584	A25-M-B24	1A	3,62	481
537	A24-M-B17	1A	3,8	495	585	A25-M-B25	1A	3,7	473
538	A24-M-B18	1A	3,33	485	586	A25-M-B26	1A	3,53	461
539	A24-M-B64	1A	2,66	468	587	A25-M-B27	1A	3,36	447
540	A24-M-B20	1A	3,2	473	588	A25-M-B28	1A	3,73	495
541	A24-M-B22	1A	3,42	481	590	A25-M-B30	1A	3,33	519
542	A24-M-B23	1A	3,59	481	591	A25-M-B31	1A	3,2	503
543	A24-M-B24	1A	3,58	481	592	A25-M-B33	1A	3,33	447
544	A24-M-B25	1A	3,67	473	593	A25-M-B34	1A	3,77	503
545	A24-M-B26	1A	3,49	461	594	A25-M-B35	1A	3,92	487
546	A24-M-B27	1A	3,32	447	595	A25-M-B36	1A	3,48	459
547	A24-M-B28	1A	3,71	495	596	A25-M-B66	1A	3,89	495
549	A24-M-B30	1A	3,27	519	597	A25-M-B37	1A	3,27	473
550	A24-M-B31	1A	3,14	503	598	A25-M-B38	1A	3,41	487
551	A24-M-B33	1A	3,27	447	599	A25-M-B39	1A	3,74	503

(Continuación)

Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺	Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺
600	A25-M-B40	1A	3,73	495	688	A27-M-B47	1A	2,7	397
601	A25-M-B42	1A	3,49	519	689	A27-M-B48	1A	3,33	425
602	A25-M-B67	1A	3,75	519	690	A27-M-B49	1A	2,99	411
603	A25-M-B43	1A	3,36	447	691	A27-M-B50	1A	2,97	411
605	A25-M-B45	1A	2,93	518	692	A27-M-B51	1A	3,45	463
606	A25-M-B46	1A	3,38	501	693	A27-M-B54	1A	3,45	463
607	A25-M-B47	1A	2,83	419	694	A27-M-B59	1A	3,73	477
608	A25-M-B48	1A	3,43	447	695	A27-M-B60	1A	3,03	463
609	A25-M-B49	1A	3,11	433	696	A11-M-B59	1A	3,28	437
610	A25-M-B50	1A	3,09	433	697	A1-M-B15	1A	2,86	397
611	A25-M-B52	1A	2,58	405	698	A1-M-B16	1A	2,59	383
612	A25-M-B54	1A	3,52	485	699	A1-M-B17	1A	3,55	447
613	A25-M-B59	1A	3,78	499	700	A1-M-B18	1A	3,05	437
614	A25-M-B68	1A	2,92	471	701	A1-M-B20	1A	2,89	425
615	A25-M-B61	1A	3,08	485	702	A1-M-B22	1A	3,14	433
655	A27-M-B14	1A	3,14	470	703	A1-M-B23	1A	3,33	433
656	A27-M-B15	1A	3,12	423	704	A1-M-B24	1A	3,32	433
657	A27-M-B16	1A	2,86	409	705	A1-M-B25	1A	3,41	425
658	A27-M-B17	1A	3,77	473	706	A1-M-B26	1A	3,21	413
659	A27-M-B18	1A	3,29	463	707	A1-M-B27	1A	3,02	399
660	A27-M-B64	1A	2,58	446	708	A1-M-B28	1A	3,45	447
661	A27-M-B20	1A	3,15	451	710	A1-M-B30	1A	2,99	471
662	A27-M-B22	1A	3,38	459	711	A1-M-B33	1A	2,97	399
663	A27-M-B23	1A	3,56	459	712	A1-M-B65	1A	3,23	455
664	A27-M-B24	1A	3,55	459	713	A1-M-B34	1A	3,48	455
665	A27-M-B25	1A	3,63	451	714	A11-M-B60	1A	2,56	423
666	A27-M-B26	1A	3,45	439	715	A1-M-B36	1A	3,14	411
667	A27-M-B27	1A	3,27	425	716	A1-M-B66	1A	3,63	447
668	A27-M-B28	1A	3,67	473	717	A1-M-B37	1A	2,91	425
670	A27-M-B30	1A	3,23	497	718	A1-M-B38	1A	3,09	439
671	A27-M-B31	1A	3,1	481	719	A1-M-B39	1A	3,45	455
672	A27-M-B33	1A	3,22	425	720	A11-M-B61	1A	2,53	423
673	A27-M-B34	1A	3,7	481	721	A1-M-B41	1A	3,26	471
674	A27-M-B35	1A	3,87	465	722	A1-M-B42	1A	3,17	471
675	A27-M-B36	1A	3,39	437	723	A1-M-B43	1A	3	399
676	A27-M-B66	1A	3,83	473	724	A1-M-B45	1A	2,57	470
677	A27-M-B37	1A	3,16	451	725	A1-M-B46	1A	3,06	453
678	A27-M-B38	1A	3,33	465	726	A1-M-B47	1A	2,42	371
679	A27-M-B39	1A	3,67	481	727	A1-M-B48	1A	3,08	399
680	A27-M-B40	1A	3,67	473	728	A1-M-B49	1A	2,72	385
681	A27-M-B41	1A	3,5	497	729	A1-M-B51	1A	3,2	437
682	A27-M-B42	1A	3,4	497	730	A1-M-B52	1A	2,16	357
683	A27-M-B67	1A	3,69	497	731	A1-M-B54	1A	3,21	437
684	A27-M-B43	1A	3,26	425	732	A1-M-B59	1A	3,52	451
686	A27-M-B45	1A	2,82	496	733	A1-M-B60	1A	2,79	437
687	A27-M-B46	1A	3,29	479	734	A28-M-B17	1A	3,03	405

(Continuación)

Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺	Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺
735	A28-M-B25	1A	2,82	383	755	A28-M-B54	1A	2,6	395
736	A28-M-B26	1A	2,56	371	756	A28-M-B59	1A	2,97	409
737	A28-M-B28	1A	2,89	405	757	A11-M-B14	1A	2,65	430
739	A28-M-B30	1A	2,44	429	758	A11-M-B15	1A	2,58	383
740	A28-M-B31	1A	2,3	413	759	A11-M-B17	1A	3,33	433
741	A28-M-B33	1A	2,33	357	760	A11-M-B18	1A	2,8	423
742	A28-M-B65	1A	2,64	413	761	A11-M-B20	1A	2,63	411
743	A28-M-B34	1A	2,86	413	762	A11-M-B22	1A	2,87	419
744	A28-M-B35	1A	3,15	397	763	A11-M-B23	1A	3,08	419
745	A28-M-B66	1A	3,12	405	764	A11-M-B24	1A	3,07	419
746	A28-M-B37	1A	2,3	383	765	A11-M-B25	1A	3,15	411
747	A28-M-B39	1A	2,85	413	766	A11-M-B26	1A	2,92	399
748	A28-M-B40	1A	2,89	405	767	A11-M-B27	1A	2,74	385
749	A28-M-B41	1A	2,68	429	768	A11-M-B28	1A	3,21	433
750	A28-M-B42	1A	2,57	429	770	A11-M-B30	1A	2,74	457
751	A28-M-B67	1A	2,91	429	771	A25-M-B41	1A	3,58	519
752	A28-M-B45	1A	2,04	428	772	A14-M-B70	2	5,28	546
753	A28-M-B52	1A	1,67	315	773	A14-M-B71	2	4,76	467
754	A28-M-B1	1A	2,41	377					

Ejemplo 2**Preparación de A2-M-B9**

- 5 Se añadió un cloruro de sulfonilo de fórmula (X), donde R^a corresponde al fragmento B9 de la tabla II (0,12 mmol, 1,2 eq.), a una suspensión de la resina del ejemplo 8 donde R^c corresponde al fragmento A2 de la tabla I (0,1 mmol, 1 eq.) en DCM seco (2,5 ml) y N-metil-morfolina (22,0 µl, 0,2 mmol, 2 eq.). La suspensión final se agitó durante una noche a 25°C en un reactor (Quest 210™ o Miniblocks™). La resina se lavó secuencialmente con DMF (1 ml), DCM (1 ml), DMF (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), agua (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml)
- 10 MeOH (1 ml), MTBE (1 ml, 2 ciclos) y se secó con aire. Se suspendió la resina (0,1 mmol, 1 eq.) en una solución de TFA/DCM 1:1 (2 ml) y se agitó durante 2 h a 25°C. Se recogió la fase en solución y se enjuagó la resina con DCM (recogida a su vez), y se llevó a cabo un segundo ciclo. El lavado final se llevó a cabo con MeOH. Todos los recogidos se secaron bajo presión reducida rindiendo el compuesto A2-M-B9 (véase entrada 774 de la tabla IV más adelante).
- 15 LCMS (HPLC Método 1B): *m/z* 519 [M+H]⁺ @ t.r. 3,2 min. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,56 - 7,61 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H) 7,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 6,99 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H) 6,96 (s, 1H), 4,91 - 5,00 (m, 1H), 3,77 (dd, J = 13,0, 4,5 Hz, 1H) 3,42 - 3,49 (m, 1H), 2,85 - 2,94 (m, 2H) 2,38 - 2,58 (m, 2H) 2,13 (br.s., 8H), 1,29 - 1,40 (m, 2H).

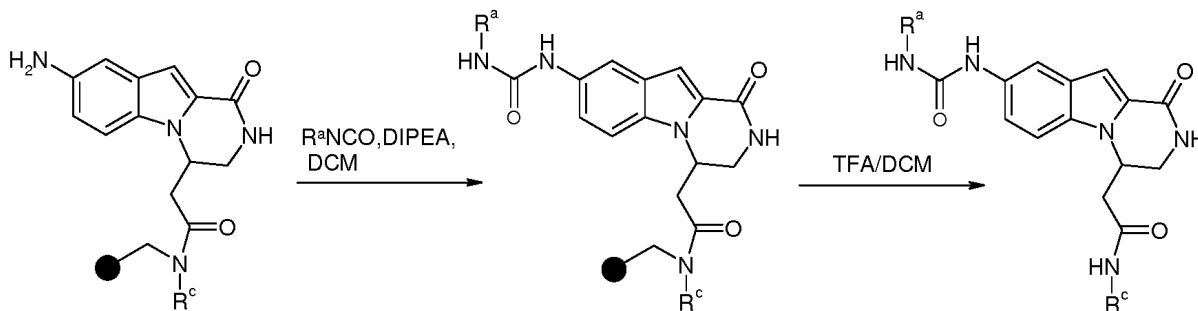
- 20 Se prepararon también los siguientes compuestos de la tabla IV siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 10 y utilizando cualquier reactivo adecuado según el procedimiento de la invención, lo que significa cargando cualquier amina compatible con la resina, mediante sulfonilación de la función amino en posición 8 de la fracción 3,4-dihidro-2H-piracino[1,2-a]indol-1-ona con cualquier derivado de cloruro de sulfonilo adecuado y finalmente llevando a cabo la hidrólisis de la resina.

Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺
774	A2-M-B9	IB	3,2	519
775	A2-M-B10	IB	2,51	490
776	A2-M-B11	IB	2,79	520
777	A3-M-B9	IB	3,25	547
778	A3-M-B10	IB	2,55	518
779	A3-M-B11	IB	2,83	548
780	A4-M-B9	IB	4,46	491
781	A4-M-B10	IB	3,54	463
782	A4-M-B11	IB	3,94	493
783	A5-M-B9	IB	5,45	538
784	A5-M-B13	IB	4,72	509
785	A5-M-B10	IB	4,69	509
786	A5-M-B11	IB	5,04	539
787	A6-M-B9	IB	5,42	504
788	A6-M-B10	IB	4,6	475
789	A6-M-B11	IB	4,97	505
793	A10-M-B19	1A	1,87	421
794	A10-M-B21	1A	2,74	497
795	A10-M-B32	1A	2,02	435
796	A11-M-B32	1A	2,03	393
797	A10-M-B55	1A	2,65	518
798	A10-M-B62	1A	2,95	515
799	A10-M-B63	1A	2,95	519
800	A13-M-B19	1A	1,84	379
801	A13-M-B21	1A	2,78	455
802	A13-M-B32	1A	1,99	393
803	A13-M-B55	1A	2,68	475
804	A13-M-B62	1A	3	473
805	A13-M-B63	1A	3,01	477
806	A14-M-B19	1A	2,26	427
807	A14-M-B21	1A	3,12	503
808	A14-M-B32	1A	2,42	441
809	A14-M-B55	1A	3,06	524
810	A14-M-B62	1A	3,32	521
811	A14-M-B63	1A	3,33	525
812	A15-M-B19	1A	2,04	393
813	A15-M-B21	1A	2,97	469
814	A15-M-B32	1A	2,21	407
815	A15-M-B55	1A	2,87	489
816	A15-M-B62	1A	3,19	487
817	A15-M-B63	1A	3,21	491
818	A16-M-B19	1A	2,11	405
819	A16-M-B21	1A	3,04	481

Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺
820	A16-M-B32	1A	2,29	419
821	A16-M-B69	1A	2,96	481
822	A16-M-B55	1A	2,94	502
823	A16-M-B62	1A	3,25	499
824	A16-M-B63	1A	3,28	503
830	A18-M-B21	1A	3,26	517
831	A18-M-B32	1A	2,62	455
832	A18-M-B55	1A	3,18	538
833	A18-M-B62	1A	3,45	535
834	A18-M-B63	1A	3,48	539
835	A4-M-B19	1A	1,73	395
836	A4-M-B21	1A	2,6	471
837	A4-M-B32	1A	1,88	409
838	A4-M-B69	1A	2,49	471
839	A4-M-B55	1A	2,51	491
840	A4-M-B62	1A	2,82	489
841	A4-M-B63	1A	2,8	493
842	A19-M-B19	1A	1,72	365
843	A19-M-B21	1A	2,63	441
844	A19-M-B32	1A	1,87	379
845	A20-M-B19	1A	2,68	433
846	A20-M-B21	1A	3,45	509
847	A20-M-B32	1A	2,84	447
848	A20-M-B69	1A	3,48	509
849	A20-M-B55	1A	3,36	530
850	A20-M-B62	1A	3,63	527
851	A20-M-B63	1A	3,74	531
858	A21-M-B19	1A	2,36	445
859	A21-M-B21	1A	3,21	521
860	A21-M-B32	1A	2,54	459
861	A21-M-B55	1A	3,15	542
862	A21-M-B62	1A	3,39	539
863	A21-M-B63	1A	3,4	543
864	A22-M-B19	1A	1,72	377
865	A22-M-B21	1A	2,63	453
866	A22-M-B32	1A	1,87	391
867	A22-M-B55	1A	2,54	473
868	A22-M-B62	1A	2,85	471
869	A22-M-B63	1A	2,83	475
870	A23-M-B19	1A	2,33	445
871	A23-M-B21	1A	3,16	521
872	A23-M-B32	1A	2,5	459
873	A23-M-B55	1A	3,1	542

(continuación)

Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺	Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR (min)	[M+H] ⁺
874	A23-M-B62	1A	3,34	539	899	A27-M-B55	1A	3,18	516
875	A23-M-B63	1A	3,38	543	900	A27-M-B62	1A	3,45	513
876	A24-M-B19	1A	2,5	441	901	A27-M-B63	1A	3,48	517
877	A24-M-B21	1A	3,3	517	902	A1-M-B19	1A	2,13	393
878	A24-M-B32	1A	2,66	455	903	A1-M-B21	1A	3,04	469
879	A24-M-B69	1A	3,24	517	904	A1-M-B32	1A	2,3	407
880	A24-M-B55	1A	3,23	538	905	A11-M-B62	1A	3,02	473
881	A11-M-B55	1A	2,71	475	906	A1-M-B55	1A	2,96	489
882	A24-M-B62	1A	3,48	535	907	A1-M-B62	1A	3,25	487
883	A24-M-B63	1A	3,51	539	908	A1-M-B63	1A	3,28	491
884	A25-M-B19	1A	2,57	441	909	A28-M-B19	1A	1,64	351
885	A25-M-B21	1A	3,36	517	910	A28-M-B21	1A	2,52	427
886	A25-M-B32	1A	2,72	455	911	A28-M-B32	1A	1,79	365
887	A25-M-B55	1A	3,28	538	912	A28-M-B55	1A	2,42	447
888	A25-M-B62	1A	3,53	535	913	A28-M-B63	1A	3,1	449
889	A25-M-B63	1A	3,57	539	914	A11-M-B19	1A	1,87	379
896	A27-M-B19	1A	2,38	419	915	A11-M-B63	1A	3,03	477
897	A27-M-B21	1A	3,25	495	916	A11-M-B21	1A	2,81	455
898	A27-M-B32	1A	2,57	433	917	A14-M-B72	2	5,33	557

Ejemplo 3**Preparación de A7-M-B6**

- 5 Se añadió un isocianato de fórmula (IX), donde R^a corresponde al fragmento B6 de la tabla II (0,3 mmol, 3 eq.), a una suspensión de la resina del ejemplo 8, donde R^c corresponde al fragmento A7 de la tabla I (0,1 mmol, 1 eq.), en DCM seco (2,5 ml) y DIPEA (17,1 µl, 0,1 mmol, 1 eq.). La suspensión final se agitó durante una noche a 25°C en un reactor (Quest 210™ o Miniblocks™). La resina se lavó secuencialmente con DMF (1 ml), DCM (1 ml), DMF (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), agua (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml) MeOH (1 ml), MTBE (1 ml, 2 ciclos) y se secó con aire. La resina (0,1 mmol, 1 eq.) se suspendió en una solución de TFA/DCM 1:1 (2 ml) y se agitó durante 2 h a 25°C. Se recogió la fase en solución y se enjuagó la resina con DCM (recogido a su vez), y se realizó un segundo ciclo. El lavado final se llevó a cabo con MeOH. Todos los recogidos se secaron bajo presión reducida rindiendo el compuesto A7-M-B6 (véase entrada 937 de la tabla V más adelante).

- 15 LCMS (HPLC Método 1B): *m/z* 448 [M+H]⁺ @ t.r. 4,3 min. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,11 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,39 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,84 – 6,89 (m, 2H), 5,59 – 5,71 (m, 1H), 4,95 – 5,04 (m, 3H), 3,83 (dd, J = 12,9, 4,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,60 – 3,65 (m, 2H), 3,49 (dd, J = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 2,57 – 2,64 (m, 1H), 2,46 – 2,53 (m, 1H).

- 20 Se prepararon también los siguientes compuestos de la tabla V siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 11 y utilizando cualquier reactivo adecuado según el procedimiento de la invención, lo que significa cargando cualquier amina compatible con la resina, mediante la preparación del derivado de carbamato en la posición 8 de la fracción 3,4-dihidro-2H-piracino[1,2-a]indol-1-ona con cualquier derivado de isocianato adecuado y finalmente llevando a

cabo la hidrólisis de la resina.

Tabla V

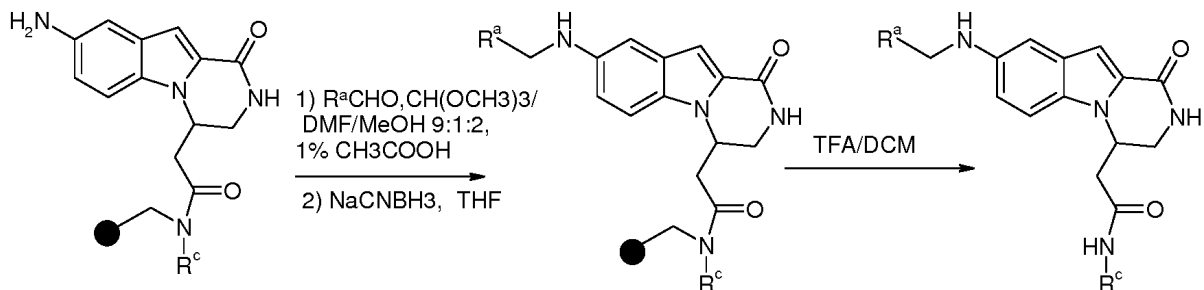
Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR(min)	[M+H] ⁺
918	A2-M-B5	1B	3.16	469
919	A2-M-B6	1B	2.93	493
920	A2-M-B7	1B	3.14	491
921	A3-M-B5	1B	3.23	497
922	A3-M-B6	1B	2.99	521
923	A3-M-B7	1B	3.22	519
924	A4-M-B5	1B	4.6	442
925	A4-M-B6	1B	4.09	466
926	A4-M-B7	1B	4.57	464
927	A4-M-B8	1B	5.46	504
928	A5-M-B5	1B	5.66	488
929	A5-M-B6	1B	5.15	512
930	A5-M-B7	1B	5.61	510
931	A5-M-B8	1B	6.23	550
932	A6-M-B5	1B	5.63	454
933	A6-M-B6	1B	5.12	478
934	A6-M-B7	1B	5.58	476
935	A6-M-B8	1B	6.23	516
940	A8-M-B5	1B	3.26	469
941	A8-M-B7	1B	3.26	491

Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR(min)	[M+H] ⁺
943	A10-M-B5	1A	3.06	468
944	A10-M-B53	1A	2.75	454
945	A10-M-B56	1A	2.68	442
946	A10-M-B57	1A	1.86	400
947	A10-M-B58	1A	2.04	444
948	A13-M-B5	1A	3.13	426
949	A13-M-B53	1A	2.82	412
950	A13-M-B56	1A	2.74	400
951	A13-M-B57	1A	1.85	358
952	A13-M-B58	1A	2.05	402
953	A14-M-B5	1A	3.48	474
954	A14-M-B53	1A	3.21	460
955	A14-M-B56	1A	3.13	448
956	A14-M-B57	1A	2.26	406
957	A15-M-B5	1A	3.36	440
958	A15-M-B56	1A	2.97	414
959	A15-M-B57	1A	2.06	372
960	A16-M-B5	1A	3.43	452
961	A16-M-B53	1A	3.13	438
962	A16-M-B56	1A	3.06	426

Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR(min)	[M+H] ⁺
963	A16-M-B57	1A	2.14	384
964	A16-M-B58	1A	2.33	428
970	A18-M-B5	1A	3.61	488
971	A18-M-B53	1A	3.36	474
972	A18-M-B56	1A	3.31	462
973	A18-M-B57	1A	2.46	420
974	A18-M-B58	1A	2.57	464
975	A4-M-B53	1A	2.62	428
976	A4-M-B56	1A	2.52	416
977	A4-M-B57	1A	1.73	374
978	A19-M-B5	1A	2.97	412
979	A19-M-B53	1A	2.63	398
980	A19-M-B56	1A	2.56	386
981	A19-M-B57	1A	1.73	344
982	A19-M-B58	1A	1.92	388
983	A20-M-B5	1A	3.9	480
984	A20-M-B53	1A	3.68	466
985	A20-M-B56	1A	3.63	454
986	A20-M-B58	1A	2.96	456
990	A21-M-B5	1A	3.58	492
991	A21-M-B53	1A	3.33	478
992	A21-M-B56	1A	3.24	466
993	A21-M-B57	1A	2.36	424
994	A21-M-B58	1A	2.55	468
995	A22-M-B5	1A	2.98	424
996	A22-M-B53	1A	2.65	410
997	A22-M-B56	1A	2.56	398
998	A22-M-B57	1A	1.74	356
999	A11-M-B53	1A	2.85	412
1000	A23-M-B5	1A	3.52	492
1001	A23-M-B53	1A	3.27	478
1002	A23-M-B56	1A	3.2	466
1003	A23-M-B57	1A	2.32	424
1004	A23-M-B58	1A	2.51	468

Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR(min)	[M+H] ⁺
1005	A24-M-B5	1A	3.66	488
1006	A24-M-B53	1A	3.42	474
1007	A24-M-B57	1A	2.5	420
1008	A24-M-B58	1A	2.67	464
1009	A25-M-B5	1A	3.71	488
1010	A25-M-B53	1A	3.46	474
1011	A25-M-B56	1A	3.4	462
1012	A25-M-B57	1A	2.56	420
1013	A25-M-B58	1A	2.72	464
1015	A11-M-B56	1A	2.77	400
1016	A11-M-B57	1A	1.89	358
1018	A26-M-B56	1A	3.6	454
1019	A26-M-B57	1A	2.76	412
1020	A26-M-B58	1A	2.92	456
1021	A27-M-B5	1A	3.64	466
1022	A27-M-B53	1A	3.38	452
1023	A27-M-B56	1A	3.31	440
1024	A27-M-B57	1A	2.41	398
1025	A27-M-B58	1A	2.59	442
1026	A11-M-B58	1A	2.09	402
1027	A1-M-B5	1A	3.43	440
1028	A1-M-B53	1A	3.13	426
1029	A1-M-B56	1A	3.05	414
1030	A1-M-B57	1A	2.14	372
1031	A1-M-B58	1A	2.34	416
1032	A28-M-B5	1A	2.84	398
1033	A28-M-B53	1A	2.51	384
1034	A28-M-B57	1A	1.64	330
1035	A28-M-B58	1A	1.83	374
1036	A11-M-B5	1A	3.16	426
1037	A14-M-B73	2	4.53	482
1038	A14-M-B74	2	3.83	434

Ejemplo 4

Preparación de A14-M-B76

- 5 Se añadió un aldehído de fórmula (XIII), donde R^a corresponde al fragmento B76 de la tabla II (1,0 mmol, 10 eq.) a una suspensión de la resina del ejemplo 8, donde R^c corresponde al fragmento A14 de la tabla I (0,1 mmol, 1 eq.), en una mezcla seca de $\text{CH}(\text{OCH}_3)_3/\text{DMF}/\text{MeOH}$ 9:1:2 (2 ml) y ácido acético (20 μl). Se agitó la suspensión final

- 5 durante una noche a 25°C en un reactor (Quest 210™ o Miniblocks™). La resina se lavó secuencialmente con DMF (1 ml), DCM (1 ml), DMF (1 ml), DCM (1 ml). Se suspendió la resina (0,1 mmol, 1 eq.) en THF, se añadió NaCNBH₃ (314 mg, 5,0 mmol, 50 eq.) y se agitó la suspensión final durante 16 h a 25°C. Se lavó la resina secuencialmente con Quest 210™ o Miniblocks™. La resina se lavó secuencialmente con DMF (1 ml), DCM (1 ml), DMF (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), agua (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml) MeOH (1 ml), MTBE (1 ml, 2 ciclos) y se secó con aire. La resina (0,1 mmol, 1 eq.) se suspendió en una solución de TFA/DCM 1:1 (2 ml) y se agitó durante 2 h a 25°C. Se recogió la fase en solución y se enjuagó la resina con DCM (también recogido), y se realizó un segundo ciclo. El lavado final se llevó a cabo con MeOH. Todos los recogidos se secaron bajo presión reducida rindiendo el compuesto A14-M-B76 (véase entrada 1039 de la tabla VI más adelante).
- 10 LCMS (HPLC Método 1B): *m/z* 517 [M+H]⁺ @ t.r. 5,91 min. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,40 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 7,87 – 8,04 (m, 2H), 7,27 – 7,33 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 3H), 4,88 – 5,08 (m, 2H), 4,38 (s, 3H), 4,06 – 4,26 (m, 4H).

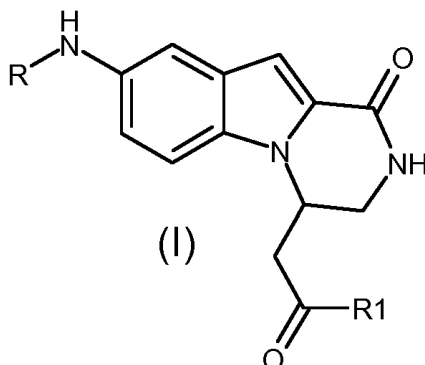
- 15 Se prepararon también los siguientes compuestos de la tabla VI siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 12 y utilizando cualquier reactivo adecuado según el procedimiento de la invención, lo que significa cargando cualquier amina compatible con la resina, mediante la preparación del derivado amino en la posición 8 de la fracción 3,4-dihidro-2H-piracino[1,2-a]indol-1-ona con cualquier derivado aldehídico adecuado y finalmente llevando a cabo la hidrólisis de la resina.

Tabla VI

Entrada	Compuesto	Método HPLC	HPLC tR(min)	[M+H] ⁺
1039	A14-M-B75	2	6.27	445
1040	A14-M-B76	2	5.91	517

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



donde

5 R se selecciona del grupo consistente en $-R^a$, $-\text{COR}^a$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ y $-\text{SO}_2\text{R}^a$, y
 R1 es un grupo $-\text{NR}^c\text{R}^d$,
 donde R^a , R^b , R^c y R^d , iguales o diferentes, son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo
 seleccionado entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquil alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, aril alquilo
 10 $\text{C}_1\text{-C}_6$ y heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre halógeno, ciano,
 alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo polifluorado, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, dialquilamino y alcoxi,
 donde:

el término "cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ " representa un anillo monocíclico todo de carbono de 3 a 6 miembros, el cual
 puede tener uno o varios enlaces dobles pero no tiene un sistema electrónico π completamente
 conjugado;

15 el término "heterociclilo" representa un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7
 miembros, donde uno o varios átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos seleccionados entre
 nitrógeno y oxígeno;

el término "arilo" representa un hidrocarburo mono-, bi- o policarbocíclico con sistemas de 1 a 4 anillos,
 opcionalmente también fundidos o unidos entre sí mediante enlaces sencillos, donde al menos uno de los
 20 anillos carbocíclicos es "aromático", refiriéndose el término "aromático" a un sistema de enlace electrónico π
 completamente conjugado;

el término "heteroarilo" representa anillos heterocíclicos aromáticos, típicamente heterociclos de 5 a 7
 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N o S; el anillo heteroarilo opcionalmente también
 puede estar fundido o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos;

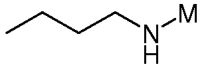
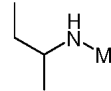
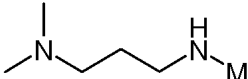
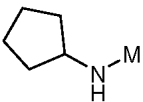
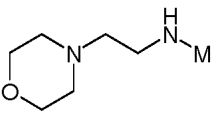
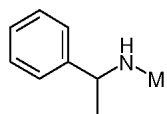
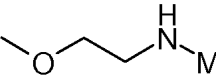
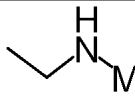
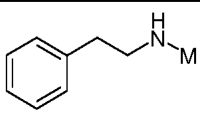
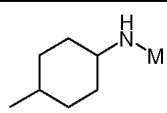
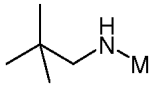
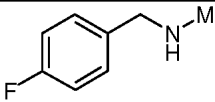
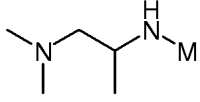
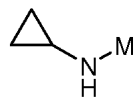
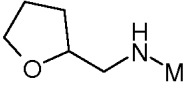
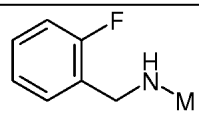
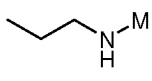
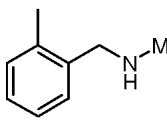
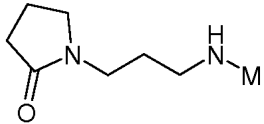
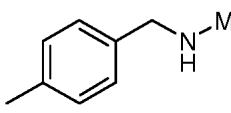
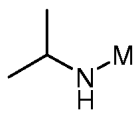
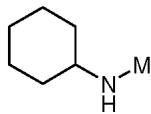
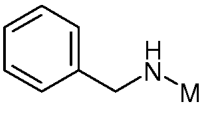
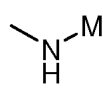
25 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

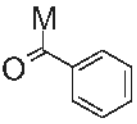
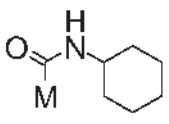
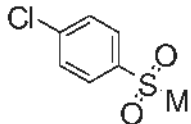
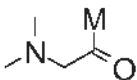
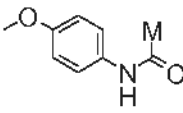
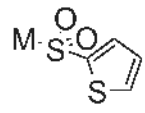
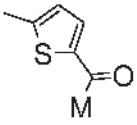
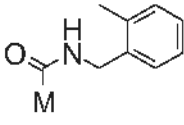
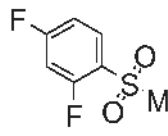
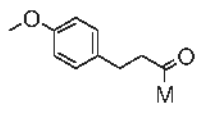
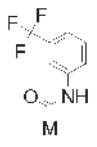
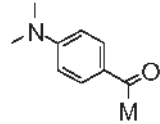
2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde:

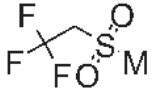
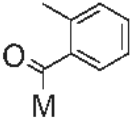
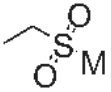
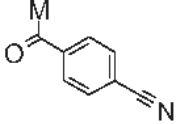
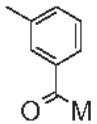
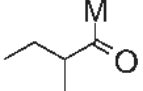
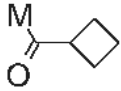
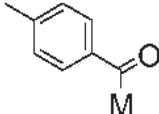
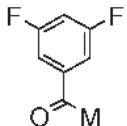
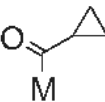
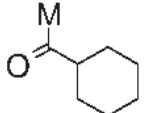
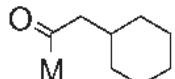
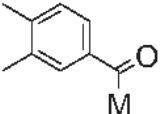
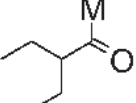
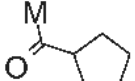
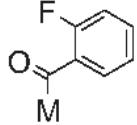
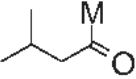
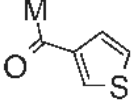
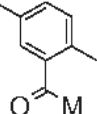
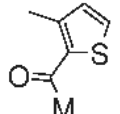
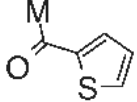
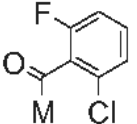
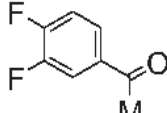
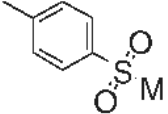
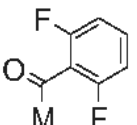
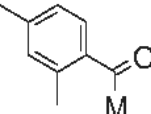
R1 es un grupo $-\text{NR}^c\text{R}^d$ y uno de R^c o R^d es un átomo de hidrógeno y el restante de R^c o R^d es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado o un grupo aril alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 donde cualquiera de R^a , R^b , R^c y R^d es
 30 independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o arilo.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3 donde R1 es un
 fragmento representado por cualquiera de los códigos A1-A28 y R es un fragmento representado por cualquiera de
 los códigos B1-B76

Fragmento	CÓDIGO	Fragmento	CÓDIGO
	A1		A15
	A2		A16
	A3		A18
	A4		A19
	A5		A20
	A6		A21
	A8		A22
	A10		A23
	A11		A24
	A12		A25
	A13		A27
	A14		A28

Fragmento	CÓDIGO	Fragmento	CÓDIGO	Fragmento	CÓDIGO
	B1		B5		B9
	B2		B6		B10
	B3		B7		B11
	B4		B8		B12

Fragmento	CÓDIGO	Fragmento	CÓDIGO	Fragmento	CÓDIGO
	B13		B22		B32
	B14		B23		B33
	B15		B24		B34
	B16		B25		B35
	B17		B26		B36
	B18		B27		B37
	B19		B28		B38
	B20		B30		B39
	B21		B31		B40

Fragmento	CÓDIGO
	B41
	B42
	B43
	B45
	B46
	B47
	B48
	B49
	B50

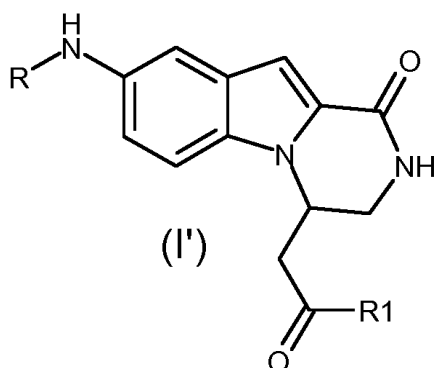
Fragmento	CÓDIGO
	B51
	B52
	B53
	B54
	B55
	B56
	B57
	B58
	B59

Fragmento	CÓDIGO
	B60
	B61
	B62
	B63
	B64
	B65
	B66
	B67
	B68

Fragmento	CÓDIGO	Fragmento	CÓDIGO	Fragmento	CÓDIGO
	B69		B72		B75
	B70		B73		B76
	B71		B74		

5. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 caracterizado porque el proceso comprende:

5 f) Reacción de un compuesto de fórmula (I'):

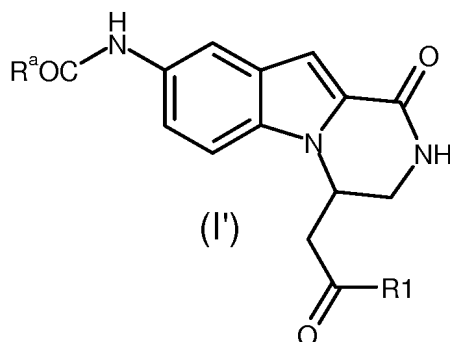


donde R es hidrógeno y R1 es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆, de acuerdo con cualquiera de las etapas alternativas:

f.1) con un ácido o un haluro de acilo de fórmula (VIII):



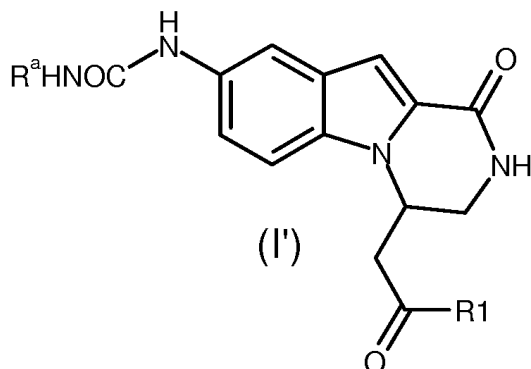
10 donde R^a es como se define en la reivindicación 1 y Z es un halógeno o un grupo -OH, para rendir un compuesto de fórmula (I'):



donde R¹ es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆ y R^a son como se define arriba; o f.2) con un isocianato de fórmula (IX):

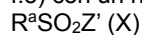


donde R^a es como se define arriba, para rendir un compuesto de fórmula (I'):

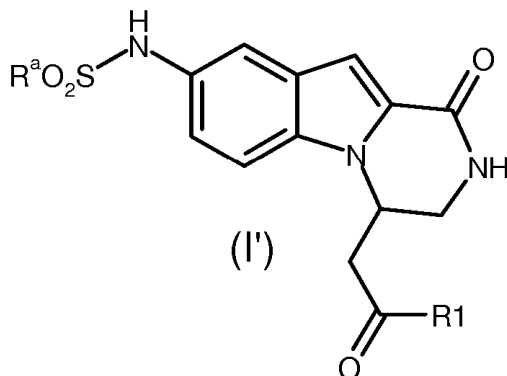


5

donde R¹ es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆ y R^a son como se define arriba; o f.3) con un haluro de sulfonilo de fórmula (X):

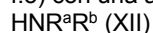


donde R^a es como se define arriba y Z' es halógeno, para rendir un compuesto de fórmula (I'):



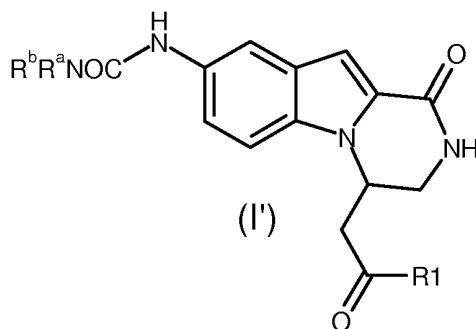
10

donde R¹ es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆ y R^a son como se define arriba; o f.5) con una amina de fórmula (XII):



donde R^a y R^b son como se define arriba, en presencia de un cloroformiato apropiado, para rendir un compuesto de fórmula (I'):

15

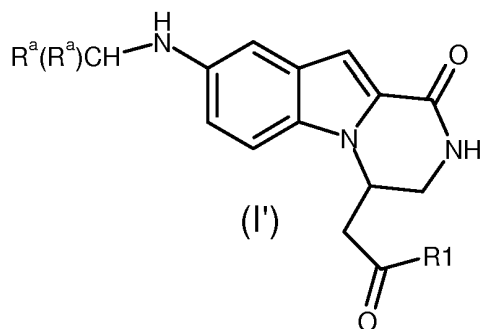


donde R¹ es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆, y R^a y R^b son como se define arriba; o f.6) con un derivado aldehído o cetona apropiado de fórmula (XIII):



donde cada R^a, igual o diferente, es como se define arriba, para dar un compuesto de fórmula (I'):

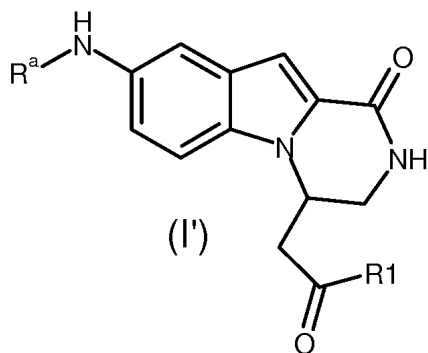
20



donde R1 es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆, y cada R^a, igual o diferente, es como se define arriba; o f.7) con un haluro de fórmula (XIV):



5 donde R^a y Z son como se define arriba, para rendir un compuesto de fórmula (I'):



donde R1 es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆ y R^a son como se define arriba;

10 opcionalmente separando el compuesto resultante de fórmula (I') en los isómeros individuales; convirtiendo el compuesto resultante de fórmula (I') en un compuesto diferente de fórmula (I) reemplazando el grupo -OR^c con un grupo diferente entre aquellos representados por R1 como se define en la reivindicación 1, y/o en una sal farmacéuticamente aceptable si se desea.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que la conversión de un compuesto de fórmula (I') en un compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo mediante una o varias de las reacciones siguientes:

15 g.3) aminólisis de un compuesto de fórmula (I') donde R₁ es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆, por reacción con un compuesto de fórmula (XVI):

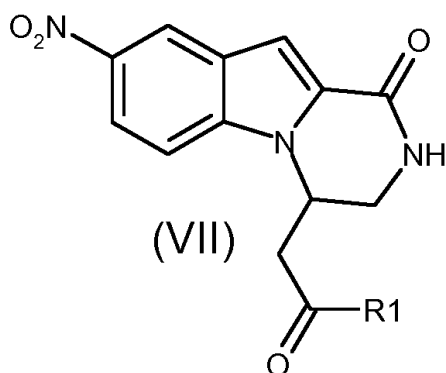


para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R1 es -NR^cR^d;

20 g.5) amidación de un compuesto de fórmula (I') donde R1 es un grupo -OH o su sal correspondiente, por reacción con un compuesto de fórmula (XVI) como se define arriba, para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R1 es -NR^cR^d.

7. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual comprende:

i) La hidrólisis bajo condiciones ácidas o básicas del compuesto de fórmula (VII)



donde R1 es -OR^c y R^c es alquilo C₁-C₆;

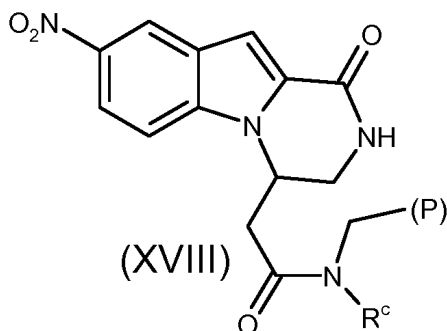
j) la reacción del derivado ácido con una resina formil poliestirénica derivatizada de fórmula (XVII):



5

donde (P) es la resina y R^c es como se define en la reivindicación 1;

k) reacción del compuesto resultante de fórmula (XVIII):

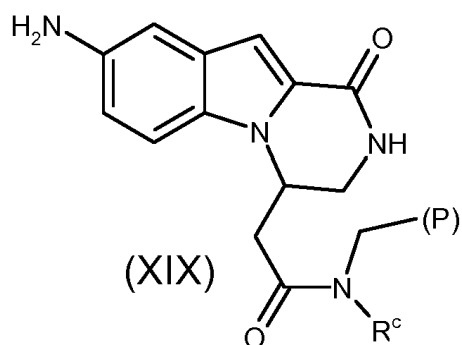


donde (P) y R^c son como se define arriba, con un agente reductor apropiado como cloruro de cromo (II), hidrogeno sulfuro de tetrabutilamonio o cloruro de estaño (II);

10

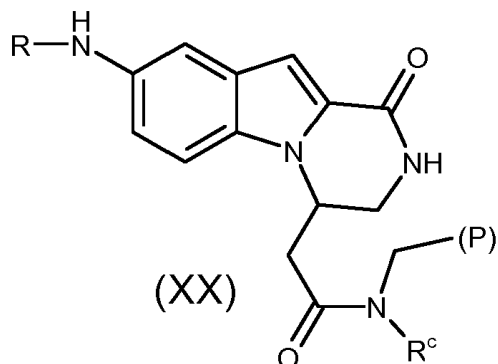
y

1.) reacción del compuesto resultante de fórmula (XIX):



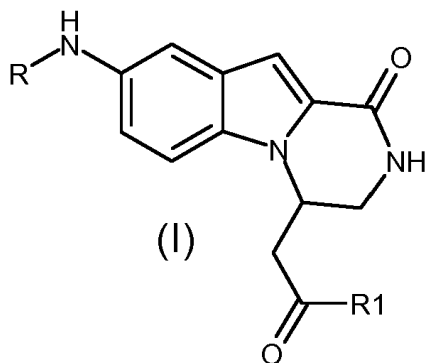
donde (P) y R^c son como se define arriba, como se describe bajo cualquiera de las etapas de (f.1) hasta (f.7);

m) separación de la resina bajo condiciones ácidas del compuesto resultante de fórmula (XX):



para rendir un compuesto de fórmula (I), donde R es como se define en la reivindicación 1 y R1 es -NHRc, donde R^c es como se define en la reivindicación 1, opcionalmente separando el compuesto resultante de fórmula (I) en los isómeros individuales; convirtiendo el compuesto resultante de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I) y/o en una sal farmacéuticamente aceptable si se desea.

8. Una biblioteca de compuestos individuales con la fórmula (I)



donde

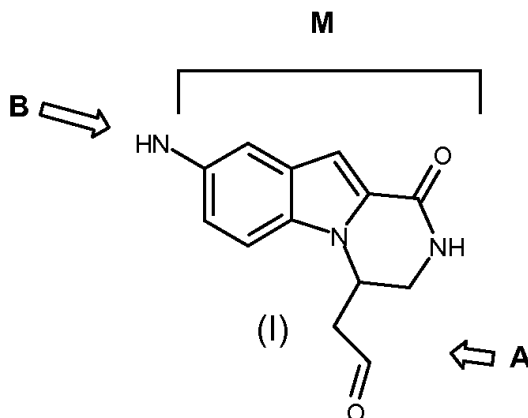
R se selecciona del grupo consistente en -R^a, -COR^a, -CONR^aR^b y -SO₂R^a, y

R1 es un grupo -NR^cR^d,

donde R^a, R^b, R^c y R^d, iguales o diferentes, son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil alquilo C₁-C₆, arilo, aril alquilo C₁-C₆ y heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, cicloalquilo, heterocicilo, arilo, dialquilamino y alcoxi,

donde los términos cicloalquilo C₃-C₆, heterocicilo, arilo y heteroarilo son como se define en la reivindicación 1, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. Una biblioteca de acuerdo con la reivindicación 8 donde el compuesto tienen la fórmula:



donde los fragmentos A y B son como se define en la reivindicación 4, y donde el compuesto es uno de los listados a continuación

Entrada	Compuesto
1	A2-M-B2
2	A2-M-B3
3	A2-M-B4
4	A3-M-B2
5	A3-M-B12
6	A3-M-B4
7	A4-M-B2
8	A4-M-B3
9	A4-M-B12
10	A4-M-B4
11	A5-M-B2
12	A5-M-B3
13	A5-M-B12
14	A5-M-B4
15	A6-M-B2
16	A6-M-B3
17	A6-M-B12
18	A6-M-B4
23	A8-M-B4
24	A10-M-B14
25	A10-M-B15
26	A10-M-B16
27	A10-M-B17
28	A10-M-B18
29	A10-M-B20
30	A10-M-B22
31	A10-M-B23
32	A10-M-B24
33	A10-M-B25
34	A10-M-B26
35	A10-M-B27
36	A10-M-B28
38	A10-M-B30
39	A10-M-B31
40	A10-M-B33
41	A10-M-B34
42	A10-M-B35
43	A10-M-B36
44	A10-M-B37
45	A10-M-B38
46	A10-M-B39
47	A10-M-B40
48	A10-M-B41
49	A10-M-B42
50	A11-M-B33
51	A10-M-B43

Entrada	Compuesto
53	A10-M-B45
54	A10-M-B46
55	A10-M-B47
56	A10-M-B48
57	A10-M-B49
58	A10-M-B50
59	A10-M-B51
60	A10-M-B52
61	A10-M-B54
62	A10-M-B59
63	A10-M-B60
64	A10-M-B61
65	A12-M-B14
66	A12-M-B15
67	A12-M-B16
68	A12-M-B17
69	A12-M-B64
70	A12-M-B20
71	A12-M-B22
72	A11-M-B34
73	A12-M-B24
74	A12-M-B25
75	A12-M-B26
76	A11-M-B35
77	A12-M-B28
78	A11-M-B36
79	A12-M-B30
80	A12-M-B31
81	A12-M-B33
82	A12-M-B65
83	A12-M-B34
84	A12-M-B35
85	A12-M-B36
86	A12-M-B66
87	A12-M-B37
88	A12-M-B38
89	A12-M-B39
90	A12-M-B40
91	A12-M-B41
92	A12-M-B43
93	A12-M-B46
94	A12-M-B47
95	A12-M-B48
96	A12-M-B49
97	A12-M-B50
98	A12-M-B51

Entrada	Compuesto
99	A13-M-B14
100	A13-M-B15
101	A13-M-B16
102	A13-M-B17
103	A13-M-B18
104	A13-M-B64
105	A13-M-B20
106	A13-M-B22
107	A13-M-B23
108	A13-M-B24
109	A13-M-B25
110	A13-M-B26
111	A13-M-B27
112	A13-M-B28
114	A13-M-B30
115	A13-M-B31
116	A13-M-B33
117	A13-M-B34
118	A13-M-B35
119	A13-M-B36
120	A13-M-B66
121	A13-M-B37
122	A13-M-B38
123	A13-M-B39
124	A13-M-B40
125	A13-M-B41
126	A13-M-B42
127	A13-M-B67
128	A13-M-B43
130	A13-M-B45
131	A13-M-B46
132	A13-M-B47
133	A13-M-B48
134	A13-M-B49
135	A13-M-B50
136	A13-M-B51
137	A13-M-B54
138	A13-M-B59
139	A13-M-B68
140	A13-M-B60
141	A13-M-B61
142	A14-M-B14
143	A14-M-B15
144	A14-M-B16
145	A14-M-B17
146	A14-M-B18

Entrada	Compuesto
147	A14-M-B20
148	A14-M-B22
149	A14-M-B23
150	A14-M-B24
151	A14-M-B25
152	A14-M-B26
153	A14-M-B28
155	A14-M-B30
156	A14-M-B31
157	A14-M-B33
158	A14-M-B34
159	A14-M-B35
160	A14-M-B66
161	A14-M-B37
162	A14-M-B38
163	A14-M-B39
164	A14-M-B40
165	A14-M-B41
166	A14-M-B42
167	A14-M-B67
169	A14-M-B45
170	A14-M-B52
171	A14-M-B54
172	A14-M-B59
173	A15-M-B14
174	A15-M-B15
175	A15-M-B16
176	A15-M-B17
177	A15-M-B18
178	A15-M-B20
179	A15-M-B22
180	A15-M-B23
181	A15-M-B24
182	A15-M-B25
183	A15-M-B26
184	A11-M-B66
186	A15-M-B30
187	A15-M-B31
188	A15-M-B33
189	A15-M-B34
190	A15-M-B35
191	A11-M-B37
192	A15-M-B37
193	A15-M-B38
194	A15-M-B39
195	A15-M-B40

Entrada	Compuesto
196	A15-M-B41
197	A15-M-B42
198	A15-M-B67
200	A15-M-B45
201	A15-M-B52
202	A15-M-B54
203	A15-M-B59
204	A16-M-B14
205	A16-M-B15
206	A16-M-B16
207	A16-M-B17
208	A16-M-B18
209	A16-M-B64
210	A16-M-B20
211	A16-M-B22
212	A16-M-B23
213	A16-M-B24
214	A16-M-B25
215	A16-M-B26
216	A16-M-B27
217	A16-M-B28
219	A16-M-B30
220	A16-M-B31
221	A16-M-B33
222	A16-M-B34
223	A16-M-B35
224	A16-M-B36
225	A16-M-B66
226	A16-M-B37
227	A16-M-B38
228	A16-M-B39
229	A16-M-B40
230	A16-M-B41
231	A16-M-B42
232	A16-M-B67
233	A16-M-B43
235	A16-M-B45
236	A16-M-B46
237	A16-M-B47
238	A16-M-B48
239	A16-M-B49
240	A16-M-B50
241	A16-M-B51
242	A16-M-B52
243	A16-M-B54
244	A16-M-B59

Entrada	Compuesto
245	A11-M-B38
246	A16-M-B61
249	A11-M-B39
250	A18-M-B14
251	A18-M-B15
252	A18-M-B16
253	A18-M-B17
254	A18-M-B18
255	A18-M-B20
256	A18-M-B22
257	A18-M-B23
258	A18-M-B25
259	A18-M-B26
260	A11-M-B40
261	A11-M-B41
262	A18-M-B30
263	A11-M-B42
264	A18-M-B33
265	A18-M-B34
266	A18-M-B35
267	A18-M-B66
268	A18-M-B37
269	A18-M-B38
270	A18-M-B39
271	A11-M-B67
272	A18-M-B41
273	A18-M-B42
274	A18-M-B67
275	A11-M-B43
276	A18-M-B45
277	A18-M-B52
278	A18-M-B54
279	A18-M-B59
280	A4-M-B15
281	A4-M-B16
282	A4-M-B17
283	A4-M-B18
284	A4-M-B64
285	A4-M-B20
286	A4-M-B22
287	A4-M-B23
288	A4-M-B24
289	A4-M-B25
290	A4-M-B26
291	A4-M-B27
292	A4-M-B28

Entrada	Compuesto
294	A4-M-B30
295	A4-M-B31
296	A4-M-B33
297	A4-M-B34
298	A4-M-B35
299	A4-M-B36
301	A4-M-B37
302	A4-M-B38
303	A4-M-B39
304	A4-M-B40
305	A4-M-B41
306	A4-M-B42
307	A4-M-B67
308	A4-M-B43
310	A4-M-B46
311	A4-M-B47
312	A4-M-B48
313	A4-M-B49
314	A4-M-B50
315	A4-M-B51
316	A4-M-B54
317	A4-M-B59
318	A4-M-B60
319	A4-M-B61
320	A19-M-B17
321	A19-M-B64
322	A19-M-B25
323	A19-M-B26
324	A19-M-B28
326	A19-M-B30
327	A19-M-B31
328	A19-M-B33
329	A19-M-B65
330	A19-M-B34
331	A19-M-B35
332	A19-M-B66
333	A19-M-B37
334	A19-M-B38
335	A11-M-B45
336	A19-M-B40
337	A19-M-B41
338	A19-M-B42
339	A19-M-B67
340	A11-M-B46
341	A19-M-B45
342	A19-M-B52

Entrada	Compuesto
343	A19-M-B54
344	A19-M-B59
345	A19-M-B68
346	A19-M-B61
347	A20-M-B14
348	A20-M-B15
349	A20-M-B16
350	A20-M-B17
351	A20-M-B18
352	A20-M-B64
353	A20-M-B20
354	A20-M-B22
355	A20-M-B23
356	A20-M-B24
357	A11-M-B47
358	A20-M-B26
359	A20-M-B28
361	A20-M-B30
362	A20-M-B31
363	A20-M-B33
364	A20-M-B36
365	A20-M-B66
366	A20-M-B37
367	A20-M-B39
368	A20-M-B40
369	A20-M-B42
370	A20-M-B67
371	A20-M-B43
373	A20-M-B45
374	A20-M-B46
375	A20-M-B47
376	A20-M-B49
377	A20-M-B52
378	A20-M-B54
379	A20-M-B59
380	A20-M-B60
407	A11-M-B48
408	A21-M-B14
409	A21-M-B15
410	A21-M-B16
411	A21-M-B17
412	A21-M-B18
413	A21-M-B64
414	A21-M-B20
415	A21-M-B22
416	A21-M-B23

Entrada	Compuesto
417	A21-M-B24
418	A21-M-B25
419	A21-M-B26
420	A21-M-B27
421	A21-M-B28
423	A21-M-B30
424	A21-M-B31
425	A21-M-B33
426	A21-M-B34
427	A21-M-B35
428	A21-M-B36
429	A21-M-B66
430	A21-M-B37
431	A21-M-B38
432	A21-M-B39
433	A21-M-B40
434	A21-M-B41
435	A21-M-B42
436	A21-M-B67
437	A21-M-B43
439	A21-M-B45
440	A21-M-B46
441	A21-M-B47
442	A21-M-B48
443	A21-M-B49
444	A21-M-B50
445	A21-M-B52
446	A21-M-B54
447	A21-M-B59
448	A21-M-B68
449	A21-M-B60
450	A21-M-B61
451	A22-M-B14
452	A22-M-B15
453	A22-M-B16
454	A22-M-B17
455	A22-M-B18
456	A11-M-B49
457	A22-M-B20
458	A22-M-B22
459	A22-M-B23
460	A22-M-B24
461	A22-M-B25
462	A22-M-B26
463	A22-M-B27
464	A22-M-B28

Entrada	Compuesto
466	A22-M-B30
467	A22-M-B31
468	A22-M-B33
469	A22-M-B34
470	A22-M-B35
471	A22-M-B36
472	A22-M-B66
473	A22-M-B37
474	A22-M-B38
475	A22-M-B39
476	A22-M-B40
477	A22-M-B41
478	A22-M-B42
479	A22-M-B67
480	A22-M-B43
482	A22-M-B45
483	A22-M-B46
484	A22-M-B47
485	A22-M-B48
486	A22-M-B49
487	A22-M-B51
488	A22-M-B52
489	A22-M-B54
490	A22-M-B59
491	A23-M-B14
492	A23-M-B15
493	A23-M-B16
494	A23-M-B17
495	A23-M-B18
496	A23-M-B64
497	A23-M-B20
498	A23-M-B22
499	A23-M-B23
500	A23-M-B24
501	A23-M-B25
502	A23-M-B26
503	A23-M-B27
504	A23-M-B28
506	A23-M-B30
507	A23-M-B31
508	A23-M-B33
509	A23-M-B34
510	A23-M-B35
511	A23-M-B36
512	A23-M-B66
513	A23-M-B37

Entrada	Compuesto
514	A23-M-B38
515	A23-M-B39
516	A23-M-B40
517	A23-M-B41
518	A23-M-B42
519	A23-M-B67
520	A23-M-B43
522	A23-M-B45
523	A23-M-B46
524	A23-M-B47
525	A23-M-B48
526	A23-M-B49
527	A23-M-B50
528	A23-M-B51
529	A23-M-B52
530	A23-M-B54
531	A23-M-B59
532	A11-M-B54
533	A23-M-B61
534	A24-M-B14
535	A24-M-B15
536	A24-M-B16
537	A24-M-B17
538	A24-M-B18
539	A24-M-B64
540	A24-M-B20
541	A24-M-B22
542	A24-M-B23
543	A24-M-B24
544	A24-M-B25
545	A24-M-B26
546	A24-M-B27
547	A24-M-B28
549	A24-M-B30
550	A24-M-B31
551	A24-M-B33
552	A24-M-B34
553	A24-M-B35
554	A24-M-B36
555	A24-M-B66
556	A24-M-B37
557	A24-M-B38
558	A24-M-B39
559	A24-M-B40
560	A24-M-B41
561	A24-M-B42

Entrada	Compuesto
562	A24-M-B67
563	A24-M-B43
565	A24-M-B45
566	A24-M-B46
567	A24-M-B47
568	A24-M-B48
569	A24-M-B49
570	A24-M-B50
571	A24-M-B52
572	A24-M-B54
573	A24-M-B59
574	A24-M-B60
575	A25-M-B14
576	A25-M-B15
577	A25-M-B16
578	A25-M-B17
579	A25-M-B18
580	A25-M-B64
581	A25-M-B20
582	A25-M-B22
583	A25-M-B23
584	A25-M-B24
585	A25-M-B25
586	A25-M-B26
587	A25-M-B27
588	A25-M-B28
590	A25-M-B30
591	A25-M-B31
592	A25-M-B33
593	A25-M-B34
594	A25-M-B35
595	A25-M-B36
596	A25-M-B66
597	A25-M-B37
598	A25-M-B38
599	A25-M-B39
600	A25-M-B40
601	A25-M-B42
602	A25-M-B67
603	A25-M-B43
605	A25-M-B45
606	A25-M-B46
607	A25-M-B47
608	A25-M-B48
609	A25-M-B49
610	A25-M-B50

Entrada	Compuesto
611	A25-M-B52
612	A25-M-B54
613	A25-M-B59
614	A25-M-B68
615	A25-M-B61
655	A27-M-B14
656	A27-M-B15
657	A27-M-B16
658	A27-M-B17
659	A27-M-B18
660	A27-M-B64
661	A27-M-B20
662	A27-M-B22
663	A27-M-B23
664	A27-M-B24
665	A27-M-B25
666	A27-M-B26
667	A27-M-B27
668	A27-M-B28
670	A27-M-B30
671	A27-M-B31
672	A27-M-B33
673	A27-M-B34
674	A27-M-B35
675	A27-M-B36
676	A27-M-B66
677	A27-M-B37
678	A27-M-B38
679	A27-M-B39
680	A27-M-B40

Entrada	Compuesto
681	A27-M-B41
682	A27-M-B42
683	A27-M-B67
684	A27-M-B43
686	A27-M-B45
687	A27-M-B46
688	A27-M-B47
689	A27-M-B48
690	A27-M-B49
691	A27-M-B50
692	A27-M-B51
693	A27-M-B54
694	A27-M-B59
695	A27-M-B60
696	A11-M-B59
697	A1-M-B15
698	A1-M-B16
699	A1-M-B17
700	A1-M-B18
701	A1-M-B20
702	A1-M-B22
703	A1-M-B23
704	A1-M-B24
705	A1-M-B25
706	A1-M-B26
707	A1-M-B27
708	A1-M-B28
710	A1-M-B30
711	A1-M-B33
712	A1-M-B65

Entrada	Compuesto
713	A1-M-B34
714	A11-M-B60
715	A1-M-B36
716	A1-M-B66
717	A1-M-B37
718	A1-M-B38
719	A1-M-B39
720	A11-M-B61
721	A1-M-B41
722	A1-M-B42
723	A1-M-B43
724	A1-M-B45
725	A1-M-B46
726	A1-M-B47
727	A1-M-B48
728	A1-M-B49
729	A1-M-B51
730	A1-M-B52
731	A1-M-B54
732	A1-M-B59
733	A1-M-B60
734	A28-M-B17
735	A28-M-B25
736	A28-M-B26
737	A28-M-B28
739	A28-M-B30
740	A28-M-B31
741	A28-M-B33
742	A28-M-B65
743	A28-M-B34

Entrada	Compuesto
744	A28-M-B35
745	A28-M-B66
746	A28-M-B37
747	A28-M-B39
748	A28-M-B40
749	A28-M-B41
750	A28-M-B42
751	A28-M-B67
752	A28-M-B45
753	A28-M-B52
754	A28-M-B1
755	A28-M-B54
756	A28-M-B59
757	A11-M-B14
758	A11-M-B15
759	A11-M-B17
760	A11-M-B18
761	A11-M-B20
762	A11-M-B22
763	A11-M-B23
764	A11-M-B24
765	A11-M-B25
766	A11-M-B26
767	A11-M-B27
768	A11-M-B28
770	A11-M-B30
771	A25-M-B41
772	A14-M-B70
773	A14-M-B71

Entrada	Compuesto
774	A2-M-B9
775	A2-M-B10
776	A2-M-B11
777	A3-M-B9
778	A3-M-B10
779	A3-M-B11
780	A4-M-B9
781	A4-M-B10
782	A4-M-B11
783	A5-M-B9

Entrada	Compuesto
784	A5-M-B13
785	A5-M-B10
786	A5-M-B11
787	A6-M-B9
788	A6-M-B10
789	A6-M-B11
793	A10-M-B19
794	A10-M-B21
795	A10-M-B32
796	A11-M-B32

Entrada	Compuesto
797	A10-M-B55
798	A10-M-B62
799	A10-M-B63
800	A13-M-B19
801	A13-M-B21
802	A13-M-B32
803	A13-M-B55
804	A13-M-B62
805	A13-M-B63
806	A14-M-B19

Entrada	Compuesto
807	A14-M-B21
808	A14-M-B32
809	A14-M-B55
810	A14-M-B62
811	A14-M-B63
812	A15-M-B19
813	A15-M-B21
814	A15-M-B32
815	A15-M-B55
816	A15-M-B62

Entrada	Compuesto
817	A15-M-B63
818	A16-M-B19
819	A16-M-B21
820	A16-M-B32
821	A16-M-B69
822	A16-M-B55
823	A16-M-B62
824	A16-M-B63
830	A18-M-B21
831	A18-M-B32
832	A18-M-B55
833	A18-M-B62
834	A18-M-B63
835	A4-M-B19
836	A4-M-B21
837	A4-M-B32
838	A4-M-B69
839	A4-M-B55
840	A4-M-B62
841	A4-M-B63
842	A19-M-B19
843	A19-M-B21

Entrada	Compuesto
844	A19-M-B32
845	A20-M-B19
846	A20-M-B21
847	A20-M-B32
848	A20-M-B69
849	A20-M-B55
850	A20-M-B62
851	A20-M-B63
858	A21-M-B19
859	A21-M-B21
860	A21-M-B32
861	A21-M-B55
862	A21-M-B62
863	A21-M-B63
864	A22-M-B19
865	A22-M-B21
866	A22-M-B32
867	A22-M-B55
868	A22-M-B62
869	A22-M-B63
870	A23-M-B19
871	A23-M-B21

Entrada	Compuesto
872	A23-M-B32
873	A23-M-B55
874	A23-M-B62
875	A23-M-B63
876	A24-M-B19
877	A24-M-B21
878	A24-M-B32
879	A24-M-B69
880	A24-M-B55
881	A11-M-B55
882	A24-M-B62
883	A24-M-B63
884	A25-M-B19
885	A25-M-B21
886	A25-M-B32
887	A25-M-B55
888	A25-M-B62
889	A25-M-B63
896	A27-M-B19
897	A27-M-B21
898	A27-M-B32
899	A27-M-B55

Entrada	Compuesto
900	A27-M-B62
901	A27-M-B63
902	A1-M-B19
903	A1-M-B21
904	A1-M-B32
905	A11-M-B62
906	A1-M-B55
907	A1-M-B62
908	A1-M-B63
909	A28-M-B19
910	A28-M-B21
911	A28-M-B32
912	A28-M-B55
913	A28-M-B63
914	A11-M-B19
915	A11-M-B63
916	A11-M-B21
917	A14-M-B72

Entrada	Compuesto
918	A2-M-B5
919	A2-M-B6
920	A2-M-B7
921	A3-M-B5
922	A3-M-B6
923	A3-M-B7
924	A4-M-B5
925	A4-M-B6
926	A4-M-B7
927	A4-M-B8
928	A5-M-B5
929	A5-M-B6
930	A5-M-B7
931	A5-M-B8
932	A6-M-B5
933	A6-M-B6
934	A6-M-B7
935	A6-M-B8
940	A8-M-B5

Entrada	Compuesto
941	A8-M-B7
943	A10-M-B5
944	A10-M-B53
945	A10-M-B56
946	A10-M-B57
947	A10-M-B58
948	A13-M-B5
949	A13-M-B53
950	A13-M-B56
951	A13-M-B57
952	A13-M-B58
953	A14-M-B5
954	A14-M-B53
955	A14-M-B56
956	A14-M-B57
957	A15-M-B5
958	A15-M-B56
959	A15-M-B57
960	A16-M-B5

Entrada	Compuesto
961	A16-M-B53
962	A16-M-B56
963	A16-M-B57
964	A16-M-B58
970	A18-M-B5
971	A18-M-B53
972	A18-M-B56
973	A18-M-B57
974	A18-M-B58
975	A4-M-B53
976	A4-M-B56
977	A4-M-B57
978	A19-M-B5
979	A19-M-B53
980	A19-M-B56
981	A19-M-B57
982	A19-M-B58
983	A20-M-B5
984	A20-M-B53

Entrada	Compuesto
985	A20-M-B56
986	A20-M-B58
990	A21-M-B5
991	A21-M-B53
992	A21-M-B56
993	A21-M-B57
994	A21-M-B58
995	A22-M-B5
996	A22-M-B53
997	A22-M-B56
998	A22-M-B57
999	A11-M-B53
1000	A23-M-B5
1001	A23-M-B53
1002	A23-M-B56
1003	A23-M-B57
1004	A23-M-B58
1005	A24-M-B5
1006	A24-M-B53

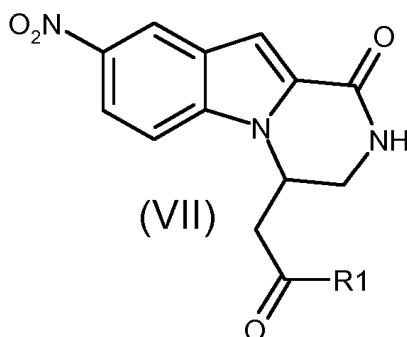
Entrada	Compuesto
1007	A24-M-B57
1008	A24-M-B58
1009	A25-M-B5
1010	A25-M-B53
1011	A25-M-B56
1012	A25-M-B57
1013	A25-M-B58
1015	A11-M-B56

Entrada	Compuesto
1016	A11-M-B57
1021	A27-M-B5
1022	A27-M-B53
1023	A27-M-B56
1024	A27-M-B57
1025	A27-M-B58
1026	A11-M-B58
1027	A1-M-B5

Entrada	Compuesto
1028	A1-M-B53
1029	A1-M-B56
1030	A1-M-B57
1031	A1-M-B58
1032	A28-M-B5
1033	A28-M-B53
1034	A28-M-B57
1035	A28-M-B58

Entrada	Compuesto
1036	A11-M-B5
1037	A14-M-B73
1038	A14-M-B74
1039	A14-M-B75
1040	A14-M-B76

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 y, al menos, un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 5 11. Un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 10, y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso en la terapia anti-cáncer simultánea, separada o secuencial.
- 10 12. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso como medicamento.
13. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso en un método para el tratamiento del cáncer.
14. Un intermedio de fórmula (VII)



- 15 donde R1 es como se define en la reivindicación 1.