

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 279**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/61** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2008** **E 11009425 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016** **EP 2426108**

54 Título: **Procesos e intermedios para preparar inhibidores de cinasa heterocíclicos condensados**

30 Prioridad:

**29.08.2007 US 968672 P**

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

**07.12.2016**

73 Titular/es:

**METHYLGENE INC. (100.0%)  
7150 rue Frederick Banting  
Montreal, QC H4S 2A1, CA**

72 Inventor/es:

**RAEPPPEL, FRANCK;  
ISAKOVIC, LJUBOMIR;  
CLARIDGE, STEPHEN WILLIAM;  
MANNION, MICHAEL;  
ZHAN, LIJIE;  
GRANGER, MARIE-CLAUDE;  
VAISBURG, ARKADII y  
NANTEL, MIGUEL**

74 Agente/Representante:

**CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes**

ES 2 593 279 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

Procesos e intermedios para preparar inhibidores de cinasa heterocíclicos condensados.

### 5 Campo de la invención.

Esta invención se refiere a intermedios que son útiles en la fabricación de compuestos de tipo heterocíclico condensados, en particular compuestos inhibidores de cinasa a base de tienopiridina, y a procesos e intermedios para preparar intermedios que son útiles en la fabricación de compuestos de tipo heterocíclico condensados, en particular compuestos inhibidores de cinasa a base de tienopiridina, particularmente a nivel industrial. Se ha descubierto que los compuestos de tipo heterocíclico condensados son útiles para inhibir la actividad de la proteína tirosina cinasa. En particular, se ha descubierto que los compuestos de tipo heterocíclico condensados, tales como compuestos a base de tienopiridina, son útiles para inhibir la actividad de la proteína tirosina cinasa de los receptores del factor de crecimiento, dando como resultado la inhibición de la señalización de receptores, por ejemplo, la inhibición de la señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF. Se ha descubierto que los compuestos de tipo heterocíclico condensados son útiles en el tratamiento del cáncer inhibiendo la actividad de la proteína tirosina cinasa. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos también son útiles en el tratamiento de enfermedades, distintas del cáncer, que están relacionadas con las rutas de transducción de señal que operan a través de los receptores del factor de crecimiento y anti-angiogénesis, tal como c-Met.

### Resumen de la técnica relacionada

Las tirosina cinasas pueden clasificarse como cinasas receptoras del factor del crecimiento (por ejemplo, EGFR, PDGFR, FGFR y erbB2) o no receptoras (por ejemplo, c-src y bcr-abl). Las tirosina cinasas de tipo receptor constituyen aproximadamente 20 subfamilias diferentes. Las tirosina cinasas de tipo no receptor constituyen numerosas subfamilias. Estas tirosina cinasas tienen diversa actividad biológica. Las tirosina cinasas receptoras son enzimas grandes que expanden la membrana celular y poseen un dominio de unión extracelular para los factores de crecimiento, un dominio transmembrana, y una porción intracelular que actúa como una cinasa para fosforilar un residuo tirosina específico en las proteínas y, por lo tanto, para tener influencia en la proliferación celular. Una actividad de la proteína cinasa aberrante o inapropiada puede contribuir a la aparición de patologías asociadas a dicha actividad de cinasa aberrante.

La angiogénesis es un componente importante de determinados procesos fisiológicos tales como embriogénesis y cicatrización de heridas pero la angiogénesis aberrante contribuye a algunos trastornos patológicos y en particular, al crecimiento tumoral. El VEGF-A (factor de crecimiento endotelial vascular A) es un factor clave que estimula la neovascularización (angiogénesis) de los tumores. El VEGF induce proliferación y migración de las células endoteliales mediante señalización a través de dos receptores de afinidad, el receptor tirosina cinasa de tipo fms, Flt1 y el receptor que contiene el dominio de inserción de la cinasa, KDR. Estas respuestas de señalización dependen críticamente de la dimerización del receptor y la activación de actividad tirosina cinasa receptora intrínseca (RTK). La unión del VEGF como homodímero unido a disulfuro estimula la dimerización del receptor y la activación del dominio RTK. La actividad cinasa autofosforila los residuos tirosina cinasa citoplasmáticos, que después sirven de sitios de unión para las moléculas implicadas en la propagación de una cascada de señalización. Aunque es probable que se aclaren múltiples vías para ambos receptores, la señalización de KDR es la más estudiada y se ha sugerido una respuesta mitogénica que implica las proteínas cinasa activadas por mitógeno ERK1 y ERK-2.

La alteración de la vía de señalización del receptor del VEGF es un atractivo agente terapéutico en el cáncer, ya que la angiogénesis es un prerrequisito para todo crecimiento de tumores sólidos y que el endotelio maduro permanece relativamente quiescente (con la excepción del sistema reproductivo femenino y la curación de heridas). Se han examinado numerosos enfoques experimentales a la inhibición de la señalización del VEGF, incluido el uso de anticuerpos neutralizantes, antagonistas del receptor, receptores solubles, construcciones antisentido y estrategias negativas dominantes.

A pesar de lo atractivo de la terapia antiangiogénica únicamente mediante inhibición del VEGF, existen varios problemas que limitan este enfoque. Los niveles de expresión de VEGF pueden elevarse a causa de numerosos estímulos diversos y quizá lo más importante, el estado hipóxico de los tumores producido por la inhibición del VEGFr puede dar lugar a la inducción de factores que por sí mismos estimulen la invasión tumoral y la metástasis de modo que podrían debilitar el impacto de los inhibidores del VEGF como productos terapéuticos para el cáncer.

El HGF (factor de crecimiento hepatocitario) y el receptor del HGF, c-Met, están implicados en la capacidad de las

células tumorales para debilitar la actividad de la inhibición del VEGF. Se ha sugerido que el HGF derivado de los fibroblastos estromales que rodean a las células tumorales o expresado por el propio tumor desempeña un papel crucial en la angiogénesis tumoral, la invasión y la metástasis. Por ejemplo, el crecimiento invasivo de determinadas células cancerosas se ve espectacularmente aumentado por las interacciones tumor-estroma en las que participa la vía de HGF/c-Met (receptor del HGF). El HGF, inicialmente identificado como potente mitógeno de los hepatocitos es secretado principalmente por las células estromales y el HGF secretado puede estimular la motilidad e invasión de varias células cancerosas que expresan c-Met de un modo paracrino. La unión de HGF a c-Met conlleva la fosforilación del receptor y la activación de la vía de señalización Ras/proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), de modo que se potencian los comportamientos malignos de las células cancerosas. Además, la estimulación de la propia vía de HGF/c-Met puede producir la inducción de la expresión de VEGF, contribuyendo de este modo directamente a actividad angiogénica.

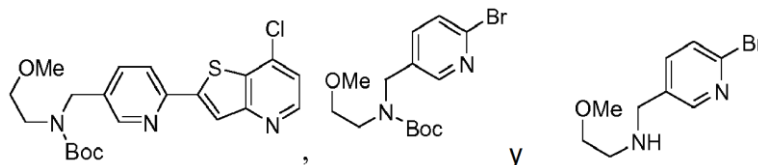
Se ha mostrado que los agentes biológicos, tales como ribozimas, anticuerpos y ARN antisentido que se dirige a HGF o Met, inhiben la tumorigénesis (Stabile y col., (2004) Gene Therapy, 11: 325-335; Jiang y col., (2003) Clin. Cancer Res., 9: 4274-4281; y Genentech US 6.214.344).

El documento WO2007/054831A2 desvela inhibidores de cinasa heterocíclicos condensados. Por lo tanto, las estrategias o enfoques antiangiogénesis tumoral que se dirigen tanto a la señalización de VEGF/VEGFR como a la vía de señalización de HGF/c-met pueden eludir la capacidad de las células tumorales para superar la inhibición del VEGF solo y pueden representar mejores productos terapéuticos para el cáncer.

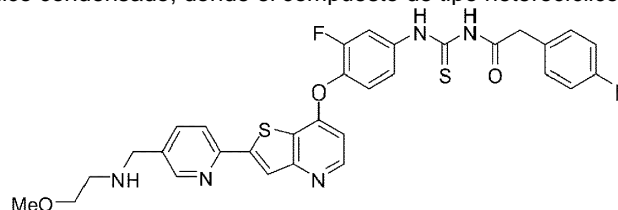
### BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a intermedios que son útiles en la fabricación de compuestos de tipo heterocíclico condensados, en particular compuestos inhibidores de cinasa a base de tienopiridina, y a procesos e intermedios para preparar intermedios que son útiles en la fabricación de compuestos de tipo heterocíclico condensados, en particular compuestos inhibidores de cinasa a base de tienopiridina.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en



En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un uso de un compuesto del primer aspecto para preparar un compuesto de tipo heterocíclico condensado o intermedios que son útiles en la fabricación del compuesto de tipo heterocíclico condensado, donde el compuesto de tipo heterocíclico condensado tiene la fórmula:



Lo anterior resume simplemente ciertos aspectos de la invención y no pretende ser de naturaleza limitante. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen más completamente a continuación.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA

Esta invención se refiere a intermedios que son útiles en la fabricación de compuestos de tipo heterocíclico condensados, en particular compuestos inhibidores de cinasa a base de tienopiridina, y a procesos e intermedios para preparar intermedios que son útiles en la fabricación de compuestos de tipo heterocíclico condensados, en particular compuestos inhibidores de cinasa a base de tienopiridina. Se ha descubierto que los compuestos de tipo heterocíclicos condensados son útiles para inhibir la actividad de la proteína tirosina cinasa. En particular, se ha descubierto que los compuestos de tipo heterocíclico condensados, tales como compuestos a base de tienopiridina, son útiles para inhibir la actividad de la proteína tirosina cinasa de receptores del factor de crecimiento, dando como

resultado la inhibición de la señalización de receptores, por ejemplo, la inhibición de la señalización del receptor de VEGF y la señalización del receptor de HGF. Se ha descubierto que los compuestos de tipo heterocíclico condensados son útiles en el tratamiento del cáncer inhibiendo la actividad de la proteína tirosina cinasa. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos también son útiles en el tratamiento de enfermedades, distintas de cáncer, que están asociadas a las rutas de transducción de señal que operan a través de los receptores del factor de crecimiento y la anti-angiogénesis, tal como c-Met.

La bibliografía de patente y científica a la que se hace referencia en el presente documento, establece el conocimiento que está disponible para los expertos en la técnica. En el caso de inconsistencias, tiene prioridad la presente divulgación.

Para los fines de la presente invención, se usarán las siguientes definiciones (a menos que se indique expresamente otra cosa):

Por simplicidad, los restos químicos se definen y se hace referencia a los mismos principalmente como restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.) No obstante, tales términos también se usan para expresar restos multivalentes correspondientes en las mismas circunstancias estructurales apropiadas evidentes para los expertos en la técnica. Por ejemplo, aunque un resto "alquilo" se refiere por lo general a un radical monovalente (por ejemplo  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ), en ciertas circunstancias un resto de unión bivalente puede ser "alquilo", en cuyo caso los expertos en la técnica comprenderán que el alquilo será un radical divalente (por ejemplo,  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), que es equivalente al término "alquileno". (De igual modo, en circunstancias en las que se requiere un resto divalente y se indique que es "arilo", los expertos en la técnica comprenderán que el término "arilo" se refiere al resto divalente correspondiente, arileno). Se sobreentiende que todos los átomos tienen sus números de valencia normales para la formación de enlaces (es decir, 4 para carbono, 3 para N, 2 para O y 2, 4 o 6 para S, dependiendo del estado de oxidación del S). En ocasiones, un resto puede definirse como, por ejemplo,  $(\text{A})_a\text{-B-}$ , en el que a es 0 o 1. En tales casos, cuando a es 0, el resto es B- y cuando a es 1, el resto es A-B.

Por simplicidad, la referencia a un heterociclilo " $\text{C}_n\text{-C}_m$ " o heteroarilo " $\text{C}_n\text{-C}_m$ " se refiere a un heterociclilo o heteroarilo que tiene de "n" a "m" átomos anulares, donde "n" y "m" son números enteros. Por lo tanto, por ejemplo, un heterociclilo  $\text{C}_5\text{-C}_6$  es un anillo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo, e incluye pirrolidinilo ( $\text{C}_5$ ) y piperazinilo y piperidinilo ( $\text{C}_6$ ); heteroarilo  $\text{C}_6$  incluye, por ejemplo, piridilo y pirimidilo.

El término "hidrocarbilo" se refiere a un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico, cada uno según se define en el presente documento. Se usa un hidrocarbilo " $\text{C}_0$ " para hacer referencia a un enlace covalente. Por lo tanto, "hidrocarbilo  $\text{C}_0\text{-C}_3$ " incluye un enlace covalente, metilo, etilo, etenilo, etinilo, propilo, propenilo, propinilo y ciclopropilo.

El término "alquilo" pretende indicar un grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, como alternativa 1-8 átomos de carbono, y como alternativa 1-6 átomos de carbono. Otros ejemplos de grupos alquilo tienen de 2 a 12 átomos de carbono, como alternativa 2-8 átomos de carbono y como alternativa 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares. Un alquilo " $\text{C}_0$ " (como en "alquilo  $\text{C}_0\text{-C}_3$ ") es un enlace covalente.

El término "alquenilo" pretende indicar un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, como alternativa 2-8 átomos de carbono, y como alternativa 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

El término "alquinilo" pretende indicar grupo alifático de cadena lineal o ramificada insaturado con uno o más triples enlaces carbono-carbono, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, como alternativa 2-8 átomos de carbono, y como alternativa 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Las expresiones "alquileno", "alquenileno" o "alquinileno" como se usan en el presente documento, pretenden referirse a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, respectivamente, como se ha definido anteriormente en el presente documento, que se sitúa entre y sirve para conectar dos grupos químicos diferentes. Los ejemplos de grupos alquileno incluyen, sin limitación, metileno, etileno, propileno y butileno. Los ejemplos de grupos alquenileno incluyen, sin limitación, etenileno, propenileno y butenileno. Los ejemplos de grupos alquinileno incluyen, sin limitación, etinileno, propinileno y butinileno.

El término "carbociclo", como se emplea en el presente documento, pretende indicar un resto cicloalquilo o arilo.

El término "cicloalquilo" pretende indicar un grupo hidrocarburo mono-, bi-, tri- o poli-cíclico saturado o insaturado que tiene de aproximadamente 3 a 15 carbonos, como alternativa que tiene de 3 a 12 carbonos, como alternativa de 3 a 8 carbonos, como alternativa de 3 a 6 carbonos, y como alternativa 5 o 6 carbonos. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo está condensado a un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitación, ciclopenten-2-enona, ciclopenten-2-enol, ciclohex-2-enona, ciclohex-2-enol, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.

10 El término "heteroalquilo" pretende indicar un grupo alifático saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada, en el que uno o más átomos de carbono en el grupo se reemplazan independientemente por un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, y N.

El término "arilo" pretende indicar un resto aromático mono-, bi-, tri- o policíclico, por ejemplo un resto aromático C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, por ejemplo, que comprende de uno a tres anillos aromáticos. Como alternativa, el grupo arilo es un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, como alternativa un grupo arilo C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antracenilo y fluorenilo.

Las expresiones "aralquilo" o "arilalquilo" pretenden hacer referencia a un grupo que comprende un grupo arilo único covalentemente a un grupo alquilo. Si se describe un grupo aralquilo como "opcionalmente sustituido", se pretende que cualquiera o ambos de los restos arilo y alquilo puedan estar independientemente opcionalmente sustituidos o sin sustituir. Como alternativa, el grupo aralquilo es alk (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo y naftilmetilo. Por simplicidad, cuando se escribe como "arilalquilo" este término, y los términos relacionados con el mismo, pretende indicar el orden de los grupos en un compuesto as "arilo - alquilo". De forma análoga, "alquil-arilo" pretende indicar el orden de los grupos en un compuesto como "alquil-arilo".

Las expresiones "heterociclilo", "heterocíclico" o "heterociclo" pretenden hacer referencia a un grupo que es una estructura mono-, bi-, o policíclica que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 14 átomos, donde uno o más átomos se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. La estructura anular puede estar saturada, insaturada o parcialmente insaturada. En ciertas realizaciones, el grupo heterocíclico no es aromático, en cuyo caso el grupo se conoce como un heterocicloalquilo. En una estructura bicíclica o policíclica, uno o más de los anillos pueden ser aromáticos; por ejemplo un anillo de un heterociclo bicíclico o uno o dos anillos de un heterociclo tricíclico pueden ser aromáticos, como en indano y 9,10-dihidro antraceno. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, sin limitación, epoxi, aziridinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo y morfolino. En ciertas realizaciones, el grupo heterocíclico está condensado a un grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo. Los ejemplos de dichos heterociclos condensados incluyen, sin limitación, tetrahidroquinolina y dihidrobenzofurano. Se excluyen específicamente del alcance de este término compuestos en los que un átomo O o S anular está adyacente a otro átomo O o S.

En ciertas realizaciones, el grupo heterocíclico es un grupo heteroarilo. Como se usa en este documento, el término "heteroarilo" pretende indicar un grupo mono-, bi-, tri- o policíclico que tiene de 5 a 14 átomos en el anillo, como alternativa 5, 6, 9 o 10 átomos en el anillo; que tiene 6, 10 o 14 electrones pi compartidos en una disposición cíclica; y que tiene, además de los átomos de carbono, entre uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. Por ejemplo, un grupo heteroarilo puede ser pirimidinilo, piridinilo, bencimidazolilo, tienilo, benzotiazolilo, benzofuranilo e indolinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo e isoxazolilo.

Las expresiones "arileno," "heteroarileno" o "heterociclileno" pretenden hacer referencia a un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo, respectivamente, como se ha definido anteriormente en el presente documento, que se sitúa entre y sirve para conectar dos grupos químicos diferentes.

Los ejemplos de heterociclilos y heteroarilos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, azetidino, acridinilo, azocinilo, benzidolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzofurilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzopiranilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinnolinilo, coumarinilo, decahidroquinolinilo, 1,3-dioxolano, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), furanilo, furopiridinilo (tal como fluor[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), furilo, furazanilo, hexahidrodiazepinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo,

isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, metilenodioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxetanilo, 2-oxoazepinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, 5 piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolopiridilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizininilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydro-1,1-dioxotienilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrazolilo, tiazolidinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-10 tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo), tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, triazinilazepinilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo), y xantenilo.

El término "azolilo", como se emplea en el presente documento, pretende indicar un grupo heterocíclico de cinco 15 miembros saturado o insaturado que contiene dos o más heteroátomos, como átomos en el anillo, seleccionados el grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno, en el que al menos uno de los heteroátomos es un átomo de nitrógeno. Los ejemplos de grupos azolilo incluyen, pero sin limitación, imidazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

20

Como se emplea en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, cuando un resto (por ejemplo, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, etc.) se describe como "opcionalmente sustituido", significa que el grupo tiene opcionalmente de uno a cuatro, como alternativa de uno a tres, como alternativa uno o 25 dos, sustituyentes no hidrógeno independientemente seleccionados. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, grupos halo, hidroxilo, oxo (por ejemplo, un -CH- anular sustituido con oxo es -C(O)-), nitro, halohidrocarbilo, hidrocarbilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, amino, acilamino, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, aminoalquilo, acilo, carboxi, hidroxialquilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alcanosulfonamido, arenosulfonamido, aralquilsulfonamido, alquilcarbonilo, aciloxi, ciano y ureido. Los ejemplos de sustituyentes, que por sí mismos no están sustituidos adicionalmente (a menos que se indique 30 expresamente otra cosa) son:

(a) halo, ciano, oxo, carboxi, formilo, nitro, amino, amidino, guanidino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alqueno o arilalquilo imino, carbamoilo, azido, carboxamido, mercapto, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, 35 alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, ariloxycarbonilo, acilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, acilamino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquiltio, ariltio, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, N-alquil C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> carbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, aroilo, ariloxi, arilalquilo éter, arilo, arilo condensado a un anillo cicloalquilo o heterociclo u otro arilo, heterociclo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub> o cualquiera de estos anillos condensado o espirocondensado a un cicloalquilo, heterociclilo o arilo, donde cada uno de los anteriores está 40 opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más restos enumerados en (a), anteriormente; y (b) -(CR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, en la que s es de 0 (en cuyo caso el nitrógeno está unido directamente al resto que está sustituido) a 6,

cada uno de R<sup>32</sup> y R<sup>33</sup> es independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y 45 cada uno de R<sup>30</sup> y R<sup>31</sup> es independientemente hidrógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, carboxamido, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-carboxamido, carboxamido-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amidino, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquilarilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilheterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilocicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, ariloxycarbonilo, aril-alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, heteroariloxycarbonilo, heteroaril-alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo, aril-alquil C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo, heteroaril-alquilcarbonilo C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil-alquil C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-NH-carbonilo, aril-alquil C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-NH-carbonilo, heteroaril-alquil C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-NH-carbonilo, cicloalquil-alquil C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-NH-carbonilo, alquil C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-O-carbonilo, aril-alquil C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-O-carbonilo, heteroaril-alquil C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-O-carbonilo, cicloalquil-alquil C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>-O-carbonilo, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilalquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, 50 alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-NH-sulfonilo, arilalquil-NH-sulfonilo, aril-NH-sulfonilo, heteroarilalquilo-NH-sulfonilo, heteroaril-NH-sulfonilaroilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, heterociclil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o grupo protector, donde cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más restos enumerados en (a), anteriormente; o R<sup>30</sup> y R<sup>31</sup> tomados junto con el N al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los 60 cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a) anteriormente, un grupo protector, y (X<sup>30</sup>-Y<sup>31</sup>-), en la que dicho heterociclilo también puede estar

punteado (formando un resto bicíclico con un puente metileno, etileno o propileno); donde

$X^{30}$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_8$ , alquenal  $C_2-C_8$ , alquínal  $C_2-C_8$ , -alquil  $C_0-C_3$ -alquenal  $C_2-C_8$ -alquilo  $C_0-C_3$ , alquil  $C_0-C_3$ -alquínal  $C_2-C_8$ -alquilo  $C_0-C_3$ , alquil  $C_0-C_3$ -O-alquil  $C_0-C_3$ , HO-alquil  $C_0-C_3$ , alquil  $C_0-C_4-N(R^{30})$ -alquil  $C_0-C_3$ ,  $N(R^{30})(R^{31})$ -alquil  $C_0-C_3$ ,  $N(R^{30})(R^{31})$ -alquenal  $C_0-C_3$ ,  $N(R^{30})(R^{31})$ -alquínal  $C_0-C_3$ ,  $(N(R^{30})(R^{31}))_2C=N$ , alquil  $C_0-C_3-S(O)_{0-2}$ -alquil  $C_0-C_3$ ,  $CF_3$ -alquil  $C_0-C_3$ , heteroalquilo  $C_1-C_8$ , arilo, cicloalquilo, heterocíclico, heteroarilo, aril-alquil  $C_1-C_3$ , cicloalquil-alquil  $C_1-C_3$ , heterocíclicil-alquil  $C_1-C_3$ , heteroaril-alquil  $C_1-C_3$ ,  $N(R^{30})(R^{31})$ -heterocíclicil-alquil  $C_1-C_3$ , donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes de (a); y  $Y^{31}$  se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo, -O-,  $-N(R^{30})$ -,  $-C(O)$ -,  $-O-C(O)$ -,  $-C(O)-O$ -,  $-N(R^{30})-C(O)$ -,  $-C(O)-N(R^{30})$ -,  $-N(R^{30})-C(S)$ -,  $-C(S)-N(R^{30})$ -,  $-N(R^{30})-C(O)-N(R^{31})$ -,  $-N(R^{30})-C(NR^{30})-N(R^{31})$ -,  $-N(R^{30})-C(NR^{31})$ -,  $-C(NR^{31})-N(R^{30})$ -,  $-N(R^{30})-C(S)-N(R^{31})$ -,  $-N(R^{30})-C(O)-O$ -,  $-O-C(O)-N(R^{31})$ -,  $-N(R^{30})-C(S)-O$ -,  $-O-C(S)-N(R^{31})$ -,  $-S(O)_{0-2}$ -,  $-SO_2N(R^{31})$ -,  $-N(R^{31})-SO_2$ - y  $-N(R^{30})-SO_2N(R^{31})$ .

Un resto que está sustituido es uno en el que uno o más (por ejemplo de uno a cuatro, como alternativa de uno a tres y como alternativa uno o dos) hidrógenos se han reemplazado independientemente con otro sustituyente químico. Como un ejemplo no limitante, los fenilos sustituidos incluyen 2-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-fluoro-3-propilfenilo. Como otro ejemplo no limitante, los n-octilos sustituidos incluyen 2,4-dimetil-5-etil-octilo y 3-ciclopentil-octilo. Se incluyen dentro de esta definición metilenos ( $-CH_2-$ ) sustituidos con oxígeno para formar carbonilo  $-CO-$ .

Cuando hay dos sustituyentes opcionales unidos a átomos adyacentes de una estructura anular, tal como, por ejemplo, un fenilo, tiofenilo o piridinilo, los sustituyentes, junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un cicloalquilo o heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos anulares.

En una realización, un grupo hidrocarbilo, heteroalquilo, heterocíclico y/o arilo está sin sustituir.

En otra realización, un grupo hidrocarbilo, heteroalquilo, heterocíclico y/o arilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados.

Los ejemplos de sustituyentes en los grupos alquilo incluyen, pero sin limitación hidroxilo, halógeno (por ejemplo, un único sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halo; en este último caso, grupos tales como  $CF_3$  o un grupo alquilo que lleva  $Cl_3$ ), oxo, ciano, nitro, alquilo, cicloalquilo, alquenal, cicloalquenal, alquínal, heterociclo, arilo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^e$ ,  $-S(=O)_2R^e$ ,  $-P(=O)_2R^e$ ,  $-S(=O)_2OR^e$ ,  $-P(=O)_2OR^e$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^bS(=O)_2R^e$ ,  $-NR^bP(=O)_2R^e$ ,  $-S(=O)_2NR^bR^c$ ,  $-P(=O)_2NR^bR^c$ ,  $-C(=O)OR^e$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)NR^bR^c$ ,  $-OC(=O)R^a$ ,  $-OC(=O)NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(=O)OR^e$ ,  $-NR^dC(=O)NR^bR^c$ ,  $-NR^dS(=O)_2NR^bR^c$ ,  $-NR^dP(=O)_2NR^bR^c$ ,  $-NR^bC(=O)R^a$  o  $-NR^bP(=O)_2R^e$ , en los que  $R^a$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenal, cicloalquenal, alquínal, heterociclo o arilo;  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo o arilo, o dichos  $R^b$  y  $R^c$  junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo; y  $R^e$  es alquilo, cicloalquilo, alquenal, cicloalquenal, alquínal, heterociclo o arilo. En los sustituyentes ejemplares que se han mencionado anteriormente, los grupos tales como alquilo, cicloalquilo, alquenal, alquínal, cicloalquenal, heterociclo y arilo, pueden estar opcionalmente sustituidos.

Los ejemplos de sustituyentes en los grupos alquenal y alquínal incluyen, pero sin limitación, alquilo o alquilo sustituido, así como los grupos mencionados como ejemplos de sustituyentes alquilo.

Los ejemplos de sustituyentes en los grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, nitro, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como los grupos mencionados anteriormente como ejemplos de sustituyentes alquilo. Otros ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitación, sustituyentes espiro-unidos o cíclicos condensados, por ejemplo cicloalquilo espiro-unido, cicloalquenal espiro-unido, heterociclo espiro-unido (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo condensado, cicloalquenal condensado, heterociclo condensado, o arilo condensado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenal, heterociclo y arilo que se han mencionado anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos.

Los ejemplos de sustituyentes en los grupos cicloalquenal incluyen, pero sin limitación, nitro, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como los grupos mencionados como ejemplos de sustituyentes alquilo. Otros ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitación, sustituyentes espiro-unidos o cíclicos condensados, especialmente cicloalquilo espiro-unido, cicloalquenal espiro-unido, heterociclo espiro-unido (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo condensado, cicloalquenal condensado, heterociclo condensado, o arilo condensado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenal, heterociclo y arilo que se han mencionado anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos.

Los ejemplos de sustituyentes en los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, nitro, cicloalquilo o cicloalquilo

sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como los grupos mencionados anteriormente como ejemplos de sustituyentes alquilo. Otros ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitación, grupos cíclicos condensados, especialmente cicloalquilo condensado, cicloalqueno condensado, heterociclo condensado, o arilo condensado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y que se han mencionado anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos. Aún otros ejemplos de sustituyentes en los grupos arilo (fenilo, como un ejemplo no limitante) incluyen, pero sin limitación, haloalquilo y los grupos mencionados como ejemplos de sustituyentes alquilo.

Los ejemplos de sustituyentes en los grupos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, nitro, oxo (es decir, =O), ciano, alquilo, alquilo sustituido, así como los mencionados como ejemplos de sustituyentes alquilo. Otros ejemplos de sustituyentes en los grupos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, sustituyentes espiro-unidos o cíclicos condensados en cualquier punto o puntos de unión disponibles, por ejemplo cicloalquilo espiro-unido, cicloalqueno espiro-unido, heterociclo espiro-unido (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo condensado, cicloalqueno condensado, heterociclo condensado y arilo condensado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo que se han mencionado anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos.

En ciertas realizaciones, un grupo heterocíclico está sustituido en carbono, nitrógeno y/o azufre en una o más posiciones. Los ejemplos de sustituyentes en nitrógeno incluyen, pero sin limitación alquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, alcocarbonilo o aralcoxicarbonilo. Los ejemplos de sustituyentes en azufre incluyen, pero sin limitación, oxo y alquilo C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar independientemente opcionalmente oxidados, y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar independientemente opcionalmente cuaternizados.

En otras realizaciones, los sustituyentes en los grupos anulares, tales como arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, incluyen halógeno, alcoxi y alquilo.

En otras realizaciones, los sustituyentes en los grupos alquilo incluyen halógeno e hidroxilo.

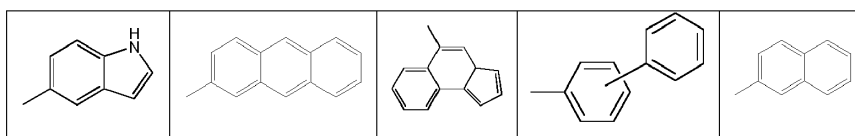
Un "halohidrocarbilo", como se emplea en el presente documento, es un resto hidrocarbilo, en el que de uno a todos los hidrógenos se han reemplazado con halo.

El término "halógeno" o "halo" como se emplea en el presente documento, se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo. Como se emplea en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo o arilcarbonilo. El término "acilamino" se refiere a un grupo amida unido al átomo de nitrógeno (es decir, R-CO-NH-). El término "carbamoilo" se refiere a un grupo amida unido en el átomo carbonil carbono (es decir, NH<sub>2</sub>-CO-). El átomo de nitrógeno de un sustituyente acilamino o carbamoilo está adicionalmente opcionalmente sustituido. El término "sulfonamido" se refiere a un sustituyente de sulfonamida unido por el azufre o el átomo de nitrógeno. El término "amino" pretende incluir NH<sub>2</sub>, alquilamino, dialquilamino (donde los grupos alquilo se seleccionan independientemente), arilamino y amino cíclicos. El término "ureido" como se emplea en el presente documento, se refiere a un resto urea sustituido o sin sustituir.

El término "radical" como se usa en el presente documento, se refiere a un resto químico que comprende uno o más electrones desapareados.

Cuando se eligen sustituyentes opcionales entre "uno o más" grupos, se entenderá que esta definición incluye todos los sustituyentes que se eligen entre uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se eligen entre dos o más de los grupos especificados.

Además, los sustituyentes en los restos cíclicos (es decir, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo) incluyen restos monocíclicos de 5 a 6 miembros y bicíclicos de 9 a 14 miembros condensados al resto cíclico de partida para formar un sistema anular condensado bi- o tri-cíclico. Los sustituyentes en los restos cíclicos también incluyen restos monocíclicos de 5 a 6 miembros y bicíclicos de 9 a 14 miembros unidos al resto cíclico precursor mediante un enlace covalente para formar un sistema bianular bi- o tri-cíclico. Por ejemplo, un fenilo opcionalmente sustituido incluye, pero sin limitación, los siguientes:



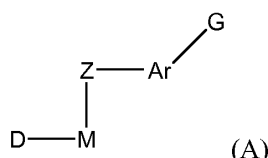


Un resto "sin sustituir" (por ejemplo, cicloalquilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, etc.) se refiere a un resto como se ha definido anteriormente que no tiene ningún sustituyente opcional.

- 5 Un anillo carbocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros es, por ejemplo, un anillo carbocíclico de cuatro a siete miembros, como alternativa de cinco o seis miembros, saturado o insaturado. Los ejemplos de anillos carbocíclicos saturados o insaturados de tres a ocho miembros incluyen fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- 10 Un anillo heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre. El anillo heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros contiene, por ejemplo, uno o dos heteroátomos, siendo los átomos que constituyen el anillo restantes átomos de carbono. El anillo heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros es, por ejemplo, un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cuatro a siete miembros, como alternativa, un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros. Los ejemplos de grupos heterocíclicos saturados o insaturados de tres a ocho miembros incluyen tienilo, piridilo, 1,2,3-triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piperazinilo, piperazino, piperidilo, piperidino, morfolinilo, morfolino, homopiperazinilo, homopiperazino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, tetrahidropirrolilo y azepanilo.
- 15 saturado o insaturado de cinco o seis miembros. Los ejemplos de grupos heterocíclicos saturados o insaturados de tres a ocho miembros incluyen tienilo, piridilo, 1,2,3-triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piperazinilo, piperazino, piperidilo, piperidino, morfolinilo, morfolino, homopiperazinilo, homopiperazino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, tetrahidropirrolilo y azepanilo.
- 20 Un grupo carboxílico y heterocíclico saturado o insaturado puede condensarse con otro grupo saturado o heterocíclico para formar un grupo bicíclico, por ejemplo, un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de nueve a doce miembros bicíclico. Los grupos bicíclicos incluyen naftilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 1,4-benzoxanilo, indanilo, indolilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.
- 25 Cuando un grupo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con dos grupos alquilo, los dos grupos alquilo pueden combinarse juntos para formar una cadena alquileo, por ejemplo una cadena alquileo C<sub>1-3</sub>. Los grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen esta estructura entrecruzada incluyen biciclo[2,2,2]octanilo y norbornanilo.

A lo largo de la memoria descriptiva, se identifican realizaciones particulares de uno o más sustituyentes químicos.

- 30 También se incluyen combinaciones de realizaciones particulares. Por ejemplo, se describen en el presente documento realizaciones particulares de D en los compuestos y se describen en el presente documento realizaciones particulares del grupo G. Por lo tanto, como ejemplo, también se contemplan compuestos en los que los ejemplos particulares de D son como se describen, y en los que los ejemplos particulares del grupo G son como se describen.
- 35 Se desvela en el presente documento un proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (A)



- y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y complejos de los mismos, y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros, tautómeros y enantiómeros de los mismos, en la que,

D se selecciona entre el grupo que consiste en un sistema anular cicloalquilo o heterocíclico aromático, heteroaromático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R<sup>38</sup> independientemente seleccionados;

- 45 M es un resto heterocíclico condensado opcionalmente sustituido;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace covalente, -O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -S(O)<sub>0-2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -N(R<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)-;

Ar es un sistema anular cicloalquilo, aromático, heterocíclico o heteroaromático de 5 a 7 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R<sup>2</sup>; y

- 50 G es un grupo B-L-T, en la que

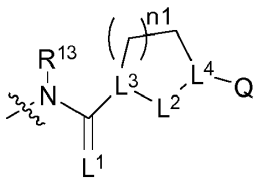
B se selecciona entre el grupo que consiste en ausente, -N(R<sup>13</sup>)-, -N(SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>)-, -O-, -S(O)<sub>0-2</sub> y -C(=O)-;

- 55 L se selecciona entre el grupo que consiste en ausente, -C(=S)N(R<sup>13</sup>)-, -C(=NR<sup>14</sup>)N(R<sup>13</sup>)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)-, -SO<sub>2</sub>-, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)-, -N(R<sup>13</sup>)-, -C(=O)alquil C<sub>1-2</sub>-N(R<sup>13</sup>)-, -N(R<sup>13</sup>)alquil C<sub>1-2</sub>-C(=O)-, -C(=O)alquil C<sub>0-1</sub>-C(=O)N(R<sup>13</sup>)-, -alquileo C<sub>0-4</sub>-, -C(=O)alquil C<sub>0-1</sub>-C(=O)OR<sup>3</sup>-, -C(=NR<sup>14</sup>)alquil C<sub>0-1</sub>-

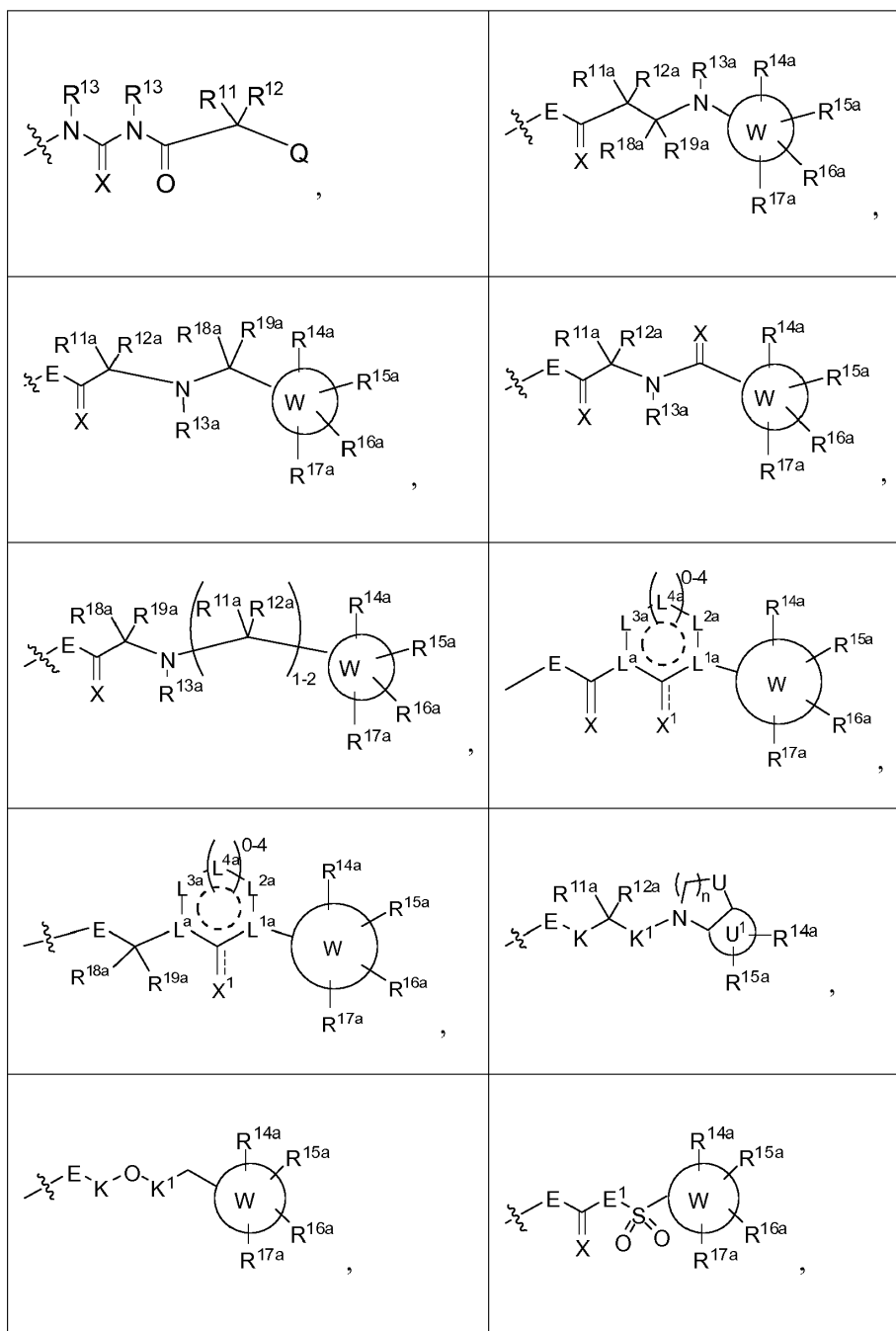
C(=O)-, -C(=O)-, -C(=O)alquil C<sub>0-1</sub>-C(=O)- y un heterociclilo de cuatro o seis miembros opcionalmente sustituido que contiene entre uno y tres heteroátomos anulares incluyendo al menos un nitrógeno, en la que un grupo alquilo del grupo L que se ha mencionado anteriormente está opcionalmente sustituido; y

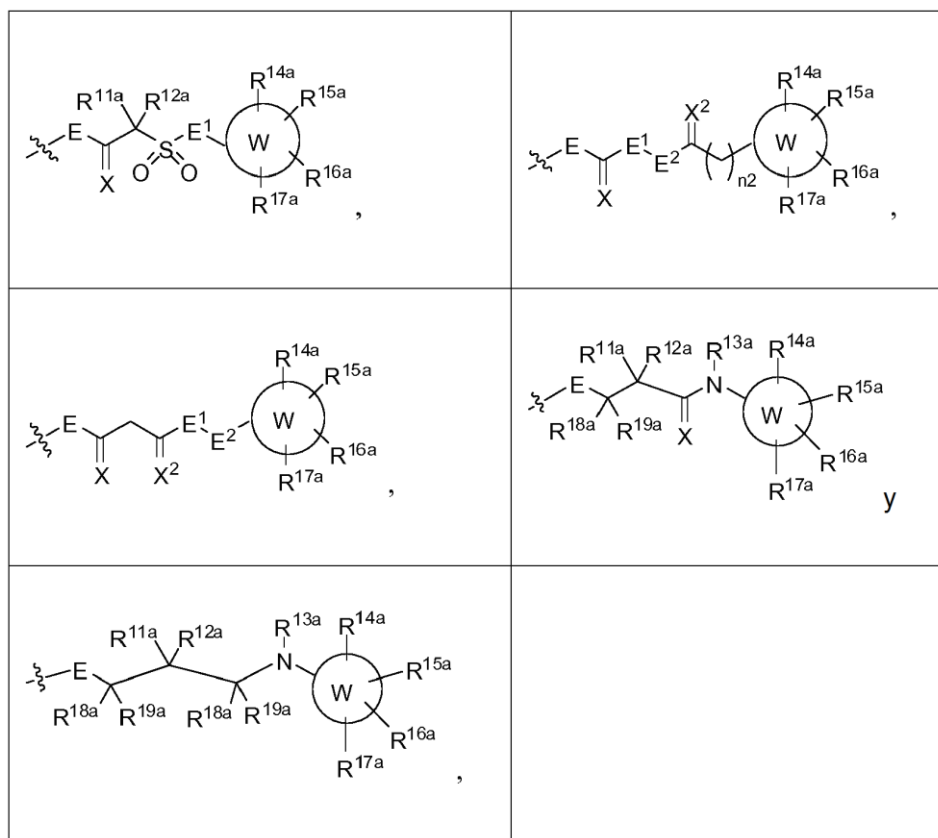
T se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -R<sup>13</sup>, -alquilo C<sub>0-5</sub>, -alquil C<sub>0-5</sub>-Q, -O-alquil C<sub>0-8</sub>-Q, -alquil C<sub>0-5</sub>-O-Q, -N(R<sup>13</sup>)-alquil C<sub>0-5</sub>-Q, -alquil C<sub>0-5</sub>-SO<sub>2</sub>-alquil C<sub>0-5</sub>-Q, -C(=O)-alquil C<sub>0-5</sub>-Q, -C(=S)-alquil C<sub>0-5</sub>-Q, -C(=NR<sup>14</sup>)-alquil C<sub>0-5</sub>-Q, -alquil C<sub>0-5</sub>-N(R<sup>13</sup>)-Q, -C(=O)-N(R<sup>13</sup>)-alquil C<sub>0-5</sub>-Q, -C(=S)-N(R<sup>13</sup>)-alquil C<sub>0-5</sub>-Q, -C(=NR<sup>14</sup>)-N(R<sup>13</sup>)-alquil C<sub>0-5</sub>-Q, -(alquil C<sub>0-5</sub>-C(O))<sub>0-1</sub>-alquil C<sub>0-5</sub>-Q, en la que cada alquilo C<sub>0-5</sub> está opcionalmente sustituido;

o G es un grupo



o G se selecciona entre el grupo que consiste en:





en los que

- cada  $R^{38}$  se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometilo, azido,  $-C(O)R^{40}$ ,  $-C(O)OR^{40}$ ,  $-OC(O)R^{40}$ ,  $-OC(O)OR^{40}$ ,  $-NR^{36}C(O)R^{39}$ ,  $-C(O)NR^{36}R^{39}$ ,  $-NR^{36}R^{39}$ ,  $-OR^{37}$ ,  $-SO_2NR^{36}R^{39}$ , alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo ( $C_3-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_iO(CH_2)_jNR^{36}R^{39}$ ,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_nOR^{37}$ ,  $-S(O)_i$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-(CH_2)_n$ (arilo  $C_6-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5-10 miembros),  $-C(O)(CH_2)_n$ (arilo  $C_6-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_nO(CH_2)_i$ (arilo  $C_6-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_nO(CH_2)_i$ (heterociclilo de 5-10 miembros),  $-C(O)(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5-10 miembros),  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_jNR^{36}R^{39}$ ,  $-(CH_2)_iNR^{39}CH_2C(O)NR^{36}R^{39}$ ,  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_jNR^{37}C(O)R^{40}$ ,  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_jS(O)_i$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_jNHOSO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_jSO_2NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_jR^{36}$ ,  $-SO_2(CH_2)_n$ (arilo  $C_6-C_{10}$ ),  $-SO_2(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5-10 miembros),  $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$ ,  $-NR^{37}SO_2NR^{36}R^{39}$ ,  $SO_2R^{36}$ , alqueno  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  y alquilamino  $C_1-C_6$ , en los que cada  $j$  es un número entero que varía independientemente de 0 a 4,  $n$  es un número entero que varía de 0 a 6,  $i$  es un número entero que varía de 2 a 6, los restos  $-(CH_2)_i$ ,  $-(CH_2)_j$  y  $-(CH_2)_n$  de los grupos  $R^{38}$  anteriores incluyen opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono donde  $i$ ,  $j$  y  $n$  son un número entero entre 2 y 6, y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos  $R^{38}$  anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido,  $-OH$ ,  $-C(O)R^{40}$ ,  $-C(O)OR^{40}$ ,  $-OC(O)R^{40}$ ,  $-NR^{36}C(O)R^{39}$ ,  $-C(O)NR^{36}R^{39}$ ,  $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$ , alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ,  $-(CH_2)_n$ (arilo  $C_6-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5-10 miembros),  $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ , y  $-(CH_2)_nOR^{37}$ ;  $R^{36}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H,  $-OH$ , alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ,  $-(CH_2)_n$ (arilo  $C_6-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 5-10 miembros),  $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_nCN(CH_2)_iOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_nCN(CH_2)_iR^{37}$  y  $-(CH_2)_nA^4R^{37}$ , en los que cada  $n$  es un número entero que varía independientemente de 0 a 6,  $i$  es un número entero que varía de 2 a 6,  $A^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, SO,  $SO_2$ , NH y N(alquilo  $C_1-C_4$  opcionalmente sustituido), y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos  $R^{36}$  anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-OH$ , halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido,  $-C(O)R^{40}$ ,  $-C(O)OR^{40}$ ,  $-CO(O)R^{40}$ ,  $-OC(O)OR^{40}$ ,  $-NR^{37}C(O)R^{41}$ ,  $-C(O)NR^{37}R^{41}$ ,

-NR<sup>37</sup>R<sup>41</sup>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OR<sup>37</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>37</sup>, con la condición de que cuando R<sup>36</sup> y R<sup>39</sup> estén ambos unidos al mismo nitrógeno, entonces R<sup>36</sup> y R<sup>39</sup> no esté ninguno unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

5 cada R<sup>37</sup> y R<sup>41</sup> se selecciona independientemente entre H, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(heterociclilo de 5-10 miembros), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>A<sup>4</sup>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>A<sup>4</sup>-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>A<sup>4</sup>-alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido y -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>A<sup>4</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

10 R<sup>39</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(heterociclilo de 5-10 miembros), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OR<sup>37</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OR<sup>37</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>R<sup>37</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>37</sup>, -NMe<sub>2</sub>, -NHMe, -NEt<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios, en los que n es un número entero que varía de 0 a 6, y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R<sup>39</sup> anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, -C(O)R<sup>40</sup>, -C(O)OR<sup>40</sup>, -CO(O)R<sup>40</sup>, -OC(O)OR<sup>40</sup>, -NR<sup>37</sup>C(O)R<sup>41</sup>, -C(O)NR<sup>37</sup>R<sup>41</sup>, -NR<sup>37</sup>R<sup>41</sup>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OR<sup>37</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>37</sup> con la condición de que cuando R<sup>36</sup> y R<sup>39</sup> estén ambos unidos al mismo nitrógeno, entonces R<sup>36</sup> y R<sup>39</sup> no esté ninguno unido al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

R<sup>z</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y arilo (por ejemplo bencilo y heterociclo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>);

25 cada R<sup>40</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(heterociclilo de 5-10 miembros), en los que n es un número entero que varía de 0 a 6;

R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, un acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) opcionalmente sustituido y alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-O-C(O), en los que alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido;

30 R<sup>2</sup> en cada caso se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OR<sup>3</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)C(O)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>arilo, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>(arilo), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>(heteroarilo), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-T<sup>2</sup>, en los que el arilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos;

35 T<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, -OMe, -OEt, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NMe<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>Et y -NEt<sub>2</sub>;

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H y R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un arilo, un arilalquilo inferior, un heterociclilo y un heterociclilalquilo inferior, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o

40 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, tomados junto con un nitrógeno común al que están unidos, forman un heterociclilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido, conteniendo opcionalmente el heterociclilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido al menos un heteroátomo anular adicional seleccionado entre el grupo que consiste en N, O, S y P;

45 cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OR<sup>3</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)C(O)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)SR<sup>3</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>arilo, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>(arilo), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>(heteroarilo), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>(cicloalquilo), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-T<sup>2</sup>, un alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, y un grupo carboxílico o heterocíclico de tres a siete miembros saturado o insaturado, en los arilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos; o

50 dos R<sup>13</sup>, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un heteroalíclico opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro de R<sup>60</sup>, en los que el heteroalíclico puede tener hasta cuatro heteroátomos anulares, y el heteroalíclico puede tener un arilo o heteroarilo condensado al mismo, en cuyo caso el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro adicionales de R<sup>60</sup>;

55 R<sup>14</sup> se selecciona entre el grupo -H, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -CN, -OR<sup>3</sup>, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, un heteroalíclicilalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un arilalquilo opcionalmente sustituido y un heteroalíclico opcionalmente sustituido, R<sup>60</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -

$\text{OR}^3$ ,  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , un alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilalquilo opcionalmente sustituido y un arilalquilo opcionalmente sustituido; o dos  $\text{R}^{60}$ , cuando se unen a un carbono no aromático, pueden ser oxo;

Q es un sistema anular de cinco a diez miembros, opcionalmente sustituido con entre cero y cuatro de  $\text{R}^{20}$ .

cada  $\text{R}^{20}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -O-trihalometilo, oxo, -CN,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OR}^3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alquiltio  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{arilo}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{heteroarilo}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-5}(\text{arilo})$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-5}(\text{heteroarilo})$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alquenilo  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , alquinilo  $\text{C}_2\text{-C}_6$ ,  $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{0-4}\text{T}^2$ , un alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido, alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , un amino opcionalmente sustituido con alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con alcoxi  $\text{C}_{1-4}$  y un grupo carboxílico o heterocíclico de tres a siete miembros saturado o insaturado y en los que el arilo, heteroarilo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alquenilo  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , y alquinilo  $\text{C}_2\text{-C}_6$  están opcionalmente sustituidos, en los que el arilo, heteroarilo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alquenilo  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , y alquinilo  $\text{C}_2\text{-C}_6$  están opcionalmente sustituidos;

$\text{L}^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y  $\text{N}(\text{R}^{14})$ ;

$\text{L}^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{S})-$ ,  $-\text{C}(\text{NH})-$ ,  $>\text{C}=\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)$  y  $-\text{CH}_2-$ ;

$\text{L}^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-\text{CH}-$ ,  $-\text{C}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)-$  y N;

$\text{L}^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-\text{CH}-$  y N;

$n_1$  es un número entero de 0 a 5;

cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en O, S, NH, N-alquilo, N-OH, N-O- alquilo y NCN;

$\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , halo, ciano y nitro, en los que el alquilo está opcionalmente sustituido; o

$\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$ , tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_7$ ;

E se selecciona entre el grupo que consiste en O, S,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)-$ ,  $-\text{N}(\text{H})-$ ,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})-$  y  $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}^{11a}$  y  $\text{R}^{12a}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -OH, -O-(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) sin sustituir, -O-(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) sustituido, -O-(cicloalquilo) sin sustituir, -O-(cicloalquilo) sustituido, -NH(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) sin sustituir, -NH(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) sustituido,  $-\text{NH}_2$ , -SH, -S-(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) sin sustituir, -S-(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) sustituido, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sin sustituir y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sustituido; o

$\text{R}^{11a}$  y  $\text{R}^{12a}$  tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un sistema anular  $\text{C}_3\text{-C}_7$ , en el que dicho sistema anular está opcionalmente sustituido;

cada  $\text{R}^{13a}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, OH, -O-(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) sin sustituir, -O-(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) sustituido; o

$\text{R}^{12a}$  y  $\text{R}^{13a}$  tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un sistema anular cicloalquilo o heterocíclico de 4 a 8 miembros, cuyo sistema anular está opcionalmente sustituido;

$\text{R}^{14a}$ ,  $\text{R}^{15a}$ ,  $\text{R}^{16a}$  y  $\text{R}^{17a}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -H, halógeno, trihalometilo, -O-trihalometilo, -CN,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OR}^3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^3\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alquiltio  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{arilo}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{heteroarilo}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-5}(\text{arilo})$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-5}(\text{heteroarilo})$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alquenilo  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , alquinilo  $\text{C}_2\text{-C}_6$ ,  $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{0-4}\text{T}^2$ , un alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido, alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , un amino opcionalmente sustituido con alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con alcoxi  $\text{C}_{1-4}$  y un grupo carboxílico o heterocíclico de tres a siete miembros saturado o insaturado, en los que n es un número entero que varía de 0 a 6, y el arilo, heteroarilo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alquenilo  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , y alquinilo  $\text{C}_2\text{-C}_6$  están opcionalmente sustituidos; o

$\text{R}^{13a}$  y  $\text{R}^{14a}$  tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un sistema anular cicloalquilo o heterocíclico de 4 a 8 miembros, cuyo sistema anular está opcionalmente sustituido;

$\text{R}^{18a}$  y  $\text{R}^{19a}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, OH, halógeno,  $\text{NO}_2$ , -O-(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) sin sustituir, -O-(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) sustituido,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , CN, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sustituido, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  parcialmente fluorado, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  perfluorado, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido y  $-\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ; o

$\text{R}^{18a}$  y  $\text{R}^{19a}$  junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 halo, por ejemplo F;

W se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo,  $-(\text{CH}_2)_{0-5}(\text{cicloalquilo})$

de cinco a diez miembros),  $-(CH_2)_{0-5}$ (arilo),  $-(CH_2)_{0-5}$ (heterociclilo) y  $-(CH_2)_{0-5}$ (heteroarilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; y

$\diagup$  es un enlace sencillo o doble;

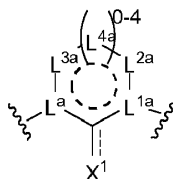
$X^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en O, S,  $CH_2$ , N-CN, N-O-alquilo, NH y N(alquilo  $C_1-C_6$ ) cuando  $\diagup$  es un doble enlace, o

$X^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, CN, alcoxi, NH(alquilo) y alquil-tio, cuando  $\diagup$  es un enlace sencillo;

$L^a$  y  $L^{1a}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -CH-, -N-, -C(halógeno)- y -C(alquil  $C_1-C_6$ )-;

$L^{2a}$  y  $L^{3a}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en CH,  $CH_2$ , N, O y S;

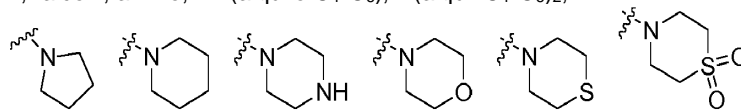
$L^{4a}$  se selecciona entre el grupo que consiste en ausente, CH,  $CH_2$ , N, O y S; y el grupo



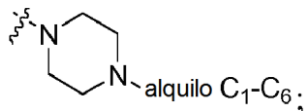
es aromático o no aromático, con la condición de que dos O no sean adyacentes entre sí;

K y  $K^1$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -C(O)-, -C(S)-, -C(NH)-, -C(NCN)- y -C( $R^{18a}R^{19a}$ )-;

U se selecciona entre el grupo que consiste en O, S,  $SO_2$ , NH, y N(alquilo  $C_1-C_6$ ), donde el alquilo  $C_1-C_6$  está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -OH-, alcoxi, amino, NH(alquilo  $C_1-C_6$ ), N(alquil  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,



y



$U^1$  es un sistema anular seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

$E^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en -N(H)-, -N(alquil  $C_1-C_6$ )-,  $-CH_2N(H)-$  y  $-N(H)CH_2-$ ;

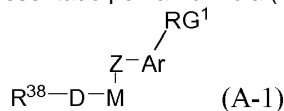
$E^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en -N(H)-, -N(alquil  $C_1-C_6$ )-,  $-CH_2N(H)-$  y  $-N(H)CH_2-$ ;

$X^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, NH, NOH, NOME, NOEt y NCN; y

$n^2$  es 0, 1, 2, 3 o 4;

comprendiendo el proceso

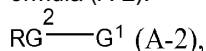
hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula (A-1)



en la que

$RG^1$  es un grupo reactivo (por ejemplo, seleccionado entre el grupo que consiste en nitro,  $-NH_2$ , -NH-alquil  $C_1-C_4$ -, -NH-alquenilo  $C_2-C_4$ -, -NH-alquinilo  $C_2-C_4$ -, -NH-cicloalquilo  $C_3-C_6$ -, -OH-, -SH-, -NH-NH<sub>2</sub>-, -NHOH-, -N(Me)OH-, -N(Me)NH<sub>2</sub>-, -N(Me)-NHMe-,  $-CH_2NH_2$  y  $-CH_2NHMe$ );

con un compuesto representado por la Fórmula (A-2):



en la que  $RG^2$  es un grupo funcional reactivo con  $-RG^1$ , y  $RG^2-G^1$  es un precursor del grupo G, de tal forma que la reacción de  $-RG^1$  con  $RG^2-G^1$  forma -G; y

si  $R^{38}$  comprende un grupo protector, eliminar el grupo protector.

En un ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A) D es un sistema anular aromático o heteroaromático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, como alternativa de 1 a 3 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, y como alternativa 1 o 2 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados.

5

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), D está sustituido con un grupo  $R^{38}$ .

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), D es un sistema anular aromático de 5 o 6 miembros o heteroaromático de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, como alternativa de 1 a 3 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, y como alternativa 1 o 2 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados.

10

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), D es un sistema anular aromático de 6 miembros o heteroaromático de 6 miembros heteroaromático, cada uno de los cuales que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, como alternativa de 1 a 3 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, y como alternativa 1 o 2 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados.

15

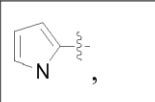
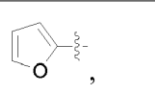
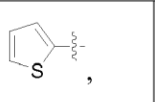
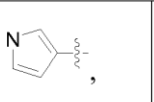
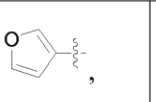
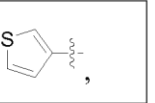
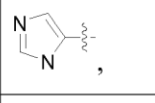
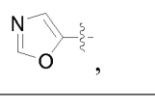
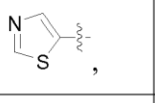
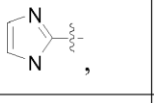
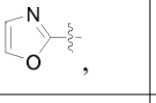
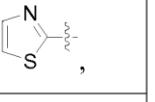
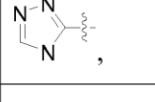
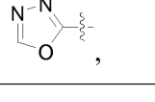
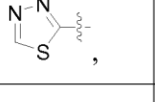
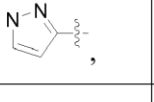
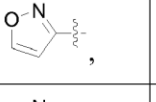
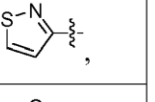
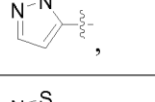
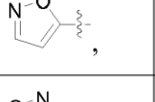
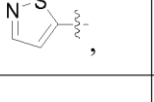
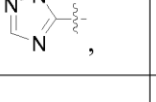
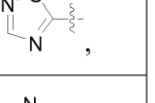
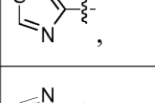
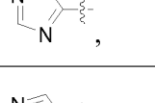
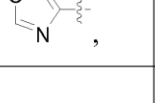
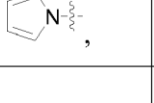
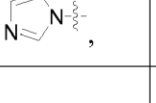
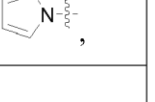
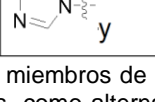
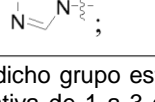
En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), D es un sistema anular aromático de 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, como alternativa de 1 a 3 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, y como alternativa 1 o 2 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados.

20

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), D es un sistema anular heteroaromático de 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, como alternativa de 1 a 3 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, y como alternativa 1 o 2 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados.

25

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), D se selecciona entre el grupo que consiste en

30

en el que los miembros de dicho grupo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, como alternativa de 1 a 3 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, y como alternativa 1 o 2 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), D se selecciona entre el grupo que consiste en



y	,		

en el que los miembros de dicho grupo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, como alternativa de 1 a 3 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, y como alternativa 1 o 2 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), D es fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, como alternativa de 1 a 3 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, y como alternativa 1 o 2 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), D es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, como alternativa de 1 a 3 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, y como alternativa 1 o 2 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), D es piridina, opcionalmente sustituida con 1 a 5 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, como alternativa de 1 a 3 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, y como alternativa 1 o 2 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), D es fenilo, opcionalmente sustituido con un  $R^{38}$ .

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), D es piridina, opcionalmente sustituida con un  $R^{38}$ .

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), D es fenilo, sustituido con un  $R^{38}$ .

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), D es piridina, sustituida con un  $R^{38}$ .

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), cada  $R^{38}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en  $-(CH_2)_iO(CH_2)_jNR^{36}R^{39}$ ,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_nOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_i(arilo\ C_6-C_{10})$ ,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_i(heterociclilo\ de\ 5-10\ miembros)$ ,  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_jNR^{36}R^{39}$ ,  $-(CH_2)_iNR^{39}CH_2C(O)NR^{36}R^{39}$ ,  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_jC(O)R^{40}$ ,  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_iS(O)_i(alquilo\ C_1-C_6)$ ,  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_iNHSO_2(alquilo\ C_1-C_6)$ ,  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_iSO_2NH(alquilo\ C_1-C_6)$ ,  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ ,  $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$  y  $-NR^{37}SO_2NR^{36}R^{39}$ , como alternativa,  $-(CH_2)_iO(CH_2)_jNR^{36}R^{39}$ ,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_jNR^{36}R^{39}$ ,  $-(CH_2)_iNR^{39}CH_2C(O)NR^{36}R^{39}$ ,  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_jNR^{37}C(O)R^{40}$ ,  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_iS(O)_i(alquilo\ C_1-C_6)$  y  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ , y como alternativa  $-(CH_2)_iNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ .

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A),  $R^{36}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H,  $-OH$ , alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nR^{37}$ , y  $-(CH_2)_nOR^{37}$ , como alternativa  $-(CH_2)_nOR^{37}$ , en los que cada n es un número entero que varía independientemente de 0 a 6 (como alternativa de 0 a 4, como alternativa de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0), e i es un número entero que varía de 2 a 6.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), cada  $R^{38}$  es independientemente alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$  o  $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$ .

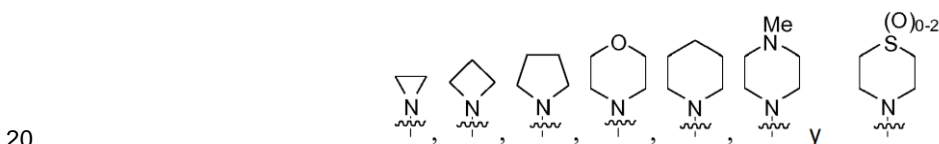
- 5 En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), cada  $R^{38}$  es independientemente  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ , en la que  $j$  es 1 y  $n$  es 2.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A),  $R^{39}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_1-C_6$ , -OMe, -C(O)-alquilo  $C_1-C_6$ , -C(O)-O-alquilo  $C_1-C_6$ , -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_1-C_6$ , y un grupo  
10 protector usado para proteger grupos amino secundarios.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A),  $R^{39}$  es un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios, donde dicho grupo protector se selecciona entre el grupo que consiste en terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), F-Moc, -CH<sub>2</sub>Ph, -COCF<sub>3</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup> y -C(O)O-R<sup>z</sup>.  
15

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A),  $R^{39}$  es H o alquilo  $C_1-C_6$ , como alternativa H.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A),  $R^{39}$  se selecciona entre el grupo que consiste en

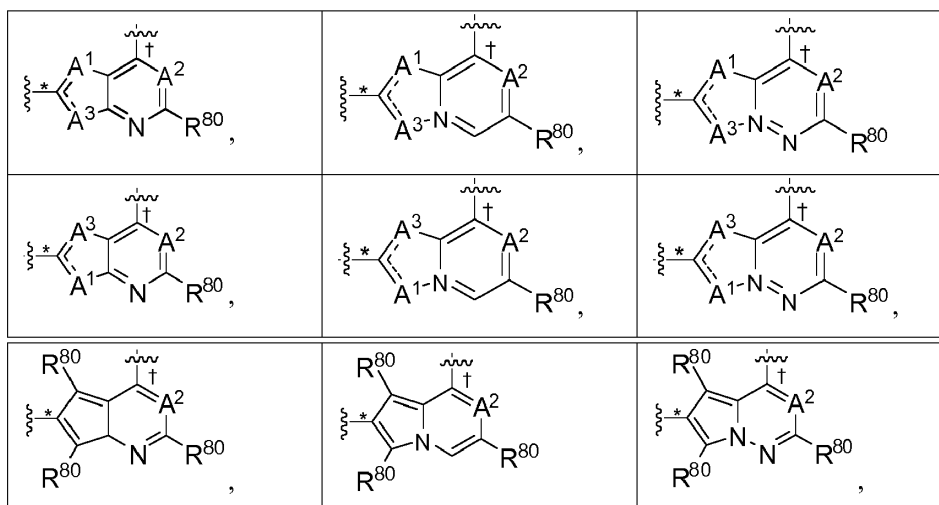


En otra realización, D está opcionalmente sustituido con uno o dos (como alternativa un)  $R^{38}$ , donde cada uno de dicho  $R^{38}$  se selecciona independientemente entre alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$  o  $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$  en la que  $j$  es un número entero de 0 a 4 (como alternativa de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1),  $n$  es un número  
25 entero de 0 a 6 (como alternativa de 2 a 6, como alternativa de 2 a 4, como alternativa 1 o 2),  $R^{39}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , -C(O)-R<sup>z</sup> y -C(O)-O-R<sup>z</sup>, -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_1-C_6$ , y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios (por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), F-Moc, -CH<sub>2</sub>Ph, -COCF<sub>3</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup> o -C(O)O-R<sup>z</sup>), (como alternativa  $R^{39}$  es H o alquilo  $C_1-C_6$ , como alternativa H), y  $R^{36}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_lOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nR^{37}$ , y  $-(CH_2)_nOR^{37}$ , como alternativa  $-(CH_2)_nOR^{37}$ , en  
30 las que cada  $n$  es un número entero seleccionado independientemente que varía de 0 a 6 (como alternativa de 0 a 4, como alternativa de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0),  $R^{37}$  es H, alquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  (como alternativa H o alquilo  $C_1-C_6$ , como alternativa alquilo  $C_1-C_6$ , como alternativa alquilo  $C_1-C_2$ ) y  $R^z$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_1-C_6$ , heterociclilo  $C_1-C_6$  y arilo (por ejemplo bencilo y  
35 heterociclo  $C_5-C_6$ ).

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), D es fenilo o piridinilo (por ejemplo, piridinilo), opcionalmente sustituido con uno o dos (por ejemplo uno)  $R^{38}$ , donde cada uno de dicho  $R^{38}$  se selecciona independientemente entre alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$  o  $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$  en la que  $j$  es un número entero de  
40 0 a 4 (como alternativa de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1),  $n$  es un número entero de 0 a 6 (como alternativa de 2 a 6, como alternativa de 2 a 4, como alternativa 1 o 2),  $R^{39}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , -C(O)-R<sup>z</sup> y -C(O)-O-R<sup>z</sup>, -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_1-C_6$ , y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios (por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), F-Moc, -CH<sub>2</sub>Ph, -COCF<sub>3</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup> o -C(O)O-R<sup>z</sup>), (como alternativa  $R^{39}$  es H o alquilo  $C_1-C_6$ , como alternativa  
45 H), y  $R^{36}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_lOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nR^{37}$ , y  $-(CH_2)_nOR^{37}$ , como alternativa  $-(CH_2)_nOR^{37}$ , en las que cada  $n$  es un número entero seleccionado independientemente que varía de 0 a 6 (como alternativa de 0 a 4, como alternativa de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0),  $R^{37}$  es H, alquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  (como alternativa H o alquilo  $C_1-C_6$ , como alternativa alquilo  $C_1-C_6$ , como alternativa alquilo  $C_1-C_2$ ) y  $R^z$  se selecciona entre el grupo que  
50 consiste en H, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_1-C_6$ , heterociclilo  $C_1-C_6$  y arilo (por ejemplo bencilo y heterociclo  $C_5-C_6$ ).

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A) A<sup>4</sup> es O.

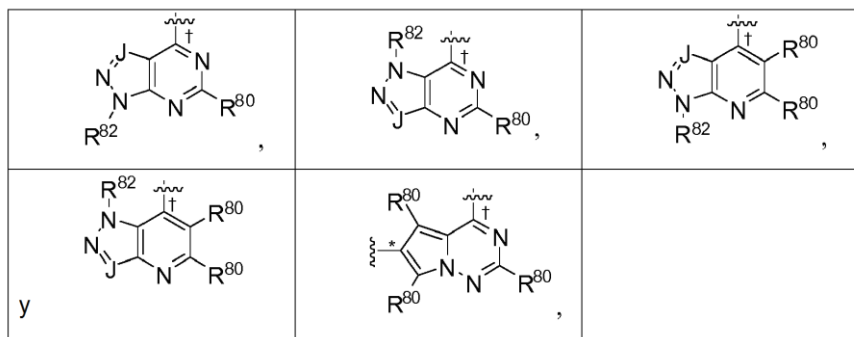
En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), M es una estructura seleccionada entre el grupo  
55 que consiste en



en los que

- 5        \* representa el punto de unión a D;  
       † representa el punto de unión a Z;  
       A<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S-, -N(H)-, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -N-(Y-aril)-, -N-OMe, -NCH<sub>2</sub>OMe y N-Bn;  
       Y es un enlace o -(C(R<sup>x</sup>)(H))<sub>t</sub>-, en la que t es un número entero de 1 a 6; y  
 10       R<sup>x</sup> en cada caso se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en la que el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido;  
       A<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en N y CR, en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en -H, halógeno, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -COOH y -C(O)Oalquilo, en la que el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y -C(O)Oalquilo están opcionalmente sustituidos;  
 15       A<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C-D y N, como alternativa CH y N;  
       cada R<sup>80</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, NO<sub>2</sub>, ciano, OR<sup>83</sup>, N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>83</sup>, C(O)N(R<sup>83</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>83</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>83</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>83</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>83</sup>, NR<sup>83</sup>C(O)R<sup>83</sup>, NR<sup>83</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>83</sup>, -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>R<sup>83</sup>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>R<sup>83</sup>, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquinilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido,  
 20       hidroxialquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo, y heterocicloalquilo sustituido; y  
       cada R<sup>83</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, y heterocicloalquilo sustituido; o  
 25       dos R<sup>83</sup> tomados junto con el átomo N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), M es una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en

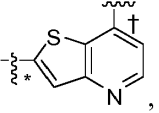
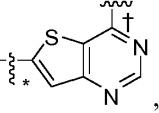
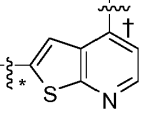
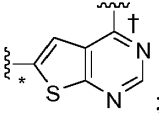
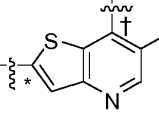
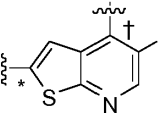
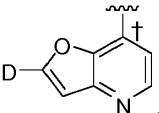
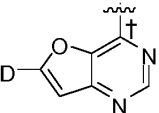
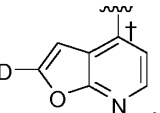
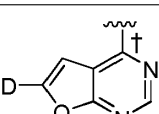
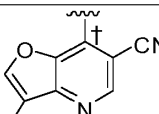
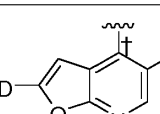
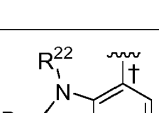
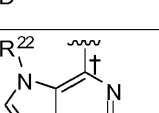
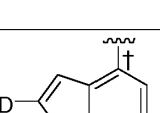
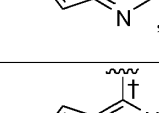
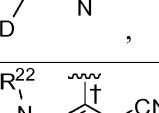
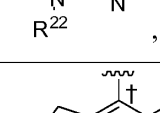


- 30       en la que

J es CR<sup>80</sup> o N;

$R^{82}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_6$  o alquilo  $C_1-C_6$  sustituido, -Y-(arilo), -Y- (heteroarilo), -alcoxi y  $-CH_2OMe$ ; en la que \*, †,  $R^{80}$  e Y son como se han definido anteriormente.

5 En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), M es una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en

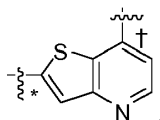

en la que

\* y † son como se han definido anteriormente;

5 D se selecciona y es como se ha definido anteriormente; y

R<sup>22</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -Y-arilo, alcoxi, -CH<sub>2</sub>-O-Me y -Bn.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), M es



10

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), A<sup>1</sup> es S.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), A<sup>2</sup> es -CH- o -C(CN)-.

15 En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), A<sup>3</sup> es -C(R<sup>q</sup>)- o N, en la que R<sup>q</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, NO<sub>2</sub>, ciano, OR<sup>f</sup>, NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, NR<sup>f</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>f</sup>, NR<sup>f</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>R<sup>f</sup>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>R<sup>f</sup>, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquinilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, hidroxialquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido; en la que cada R<sup>f</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido.

25 En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), Z se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S- y -NR<sup>5</sup>-, en la que R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, un acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) opcionalmente sustituido y alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-O-C(O), en la que alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido.

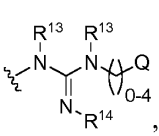
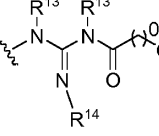
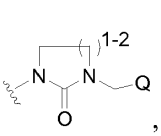
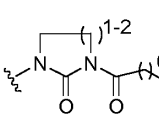
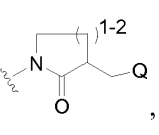
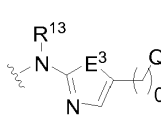
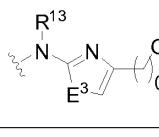
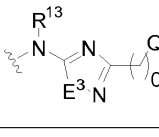
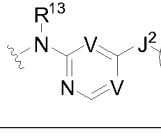
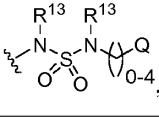
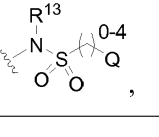
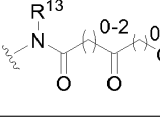
En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), Z es -O-.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, pirazina, piridazina, pirimidina y piridina, en la que cada uno de dicho fenilo, pirazina, piridazina, pirimidina y piridina está opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos  $R^2$ .

5

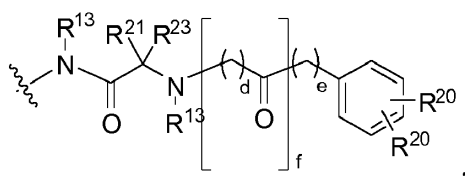
En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos  $R^2$ , como alternativa con entre cero y cuatro halo.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), G se selecciona entre el grupo que consiste en

10





en las que  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $Q$ ,  $R^{60}$  y  $R^3$  son como se han definido anteriormente;

cualquier grupo metileno está independientemente opcionalmente sustituido con  $R^{25}$ , en la que  $R^{25}$  se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, trihalometilo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-OR^3$ ,  $-NR^3$ ,  $R^4$ ,  $-S(O)_{0-2}R^3$ ,  $-SO_2NR^3R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^3$ ,  $-N(R^3)SO_2R^3$ ,  $-N(R^3)C(O)R^3$ ,  $-N(R^3)CO_2R^3$ ,  $-C(O)R^3$ , un arilo opcionalmente sustituido, un arilalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, y un alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ) opcionalmente sustituido, o

dos  $R^{25}$ , junto con el carbono o carbonos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un alicíclico o heteroalicíclico de tres a siete miembros, o dos  $R^{25}$ , en un carbono sencillo pueden ser oxo;

$R^9$  se selecciona entre el grupo que consiste en un alquilo  $C_{1-6}$  en el que uno o más átomos de hidrógeno están opcionalmente sustituidos con  $-R^{24}$ ,  $-T^1-R^{15}$ , o  $-NR^{16}R^{17}$ , un resto  $-N(R^{18})(R^{19})$  y un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros que está opcionalmente sustituido con un alquilo  $C_{1-6}$ , un alcoxi  $C_{1-6}$ , un átomo de halógeno, nitro, un trifluorometilo, un alcoxi  $C_{1-6}$  carbonilo, ciano, un cianoalquilo  $C_{1-6}$ , un alquiltio  $C_{1-6}$ , un fenoxi, un acetilo, o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros, en la que, cuando el grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a ocho miembros está



sustituido con dos grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, los dos grupos alquilo pueden combinarse juntos para formar una cadena alquileno, o el grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a ocho miembros puede ser un grupo bicíclico condensado con otro grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros,

5 en la que

T<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S- y -NH-;

R<sup>24</sup> representa un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros;

R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, y R<sup>17</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, representan un alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros; en la que el grupo carbocíclico o heterocíclico

10 de tres a ocho miembros representado por R<sup>24</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, y R<sup>17</sup> está opcionalmente sustituido con un alquilo C<sub>1-6</sub>, un alcoxi C<sub>1-6</sub>, un átomo de halógeno, nitro, un trifluorometilo, un alcoxi C<sub>1-6</sub> carbonilo, un ciano, un cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, un alquiltio C<sub>1-6</sub>, un fenoxi, un acetilo, o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros; y en la que cuando el grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a ocho miembros está sustituido con dos grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, los dos grupos alquilo pueden combinarse juntos para formar una cadena alquileno; y en la que el grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a ocho miembros puede ser un grupo bicíclico condensado con otro grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros; y

R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, representan (1) un átomo de hidrógeno, (2) un alquilo C<sub>1-6</sub>

20 que está opcionalmente sustituido con un alcoxi C<sub>1-6</sub>, un alquiltio C<sub>1-6</sub>, o un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros en la que el grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a ocho miembros está opcionalmente sustituido con un alquilo C<sub>1-6</sub>, un alcoxi C<sub>1-6</sub>, un átomo de halógeno, nitro, un trifluorometilo, un alcoxi C<sub>1-6</sub> carbonilo, ciano, un cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, un alquiltio C<sub>1-6</sub>, un fenoxi, un acetilo, o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros y en la que cuando el grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a ocho miembros está sustituido con dos grupos alquilo

25 C<sub>1-6</sub>, los dos grupos alquilo pueden combinarse juntos para formar una cadena alquileno, o el grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a ocho miembros puede ser un grupo bicíclico condensado con otro grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros, o (3) un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros que está opcionalmente sustituido con un alquilo C<sub>1-6</sub>, un alcoxi C<sub>1-6</sub>, un átomo de halógeno, nitro, un trifluorometilo, un alcoxi C<sub>1-6</sub> carbonilo, ciano, un cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, un alquiltio C<sub>1-6</sub>, un fenoxi, un acetilo, o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros, y en la que, cuando el grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a ocho miembros está sustituido con dos grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, los dos grupos alquilo pueden combinarse juntos para formar una cadena alquileno, o el grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a ocho miembros puede ser un grupo bicíclico condensado con otro grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros;

35 cada uno de X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, o

X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

cada E<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -O-, -N(R<sup>13</sup>)-, -CH<sub>2</sub>- y -S(O)<sub>0-2</sub>;

40 J<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -N(R<sup>13</sup>)-, -CH<sub>2</sub>- y -C(=O)N(R<sup>13</sup>);

J<sup>3</sup> representa -C(R<sup>26</sup>)(R<sup>27</sup>)-, en la que

R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-4</sub>, un alcoxi C<sub>1-4</sub> y -N(R<sup>12b</sup>), en la que

R<sup>12b</sup> es un átomo de hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub>;

45 cada V se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en =N- y =C(H)-;

R<sup>21</sup> y R<sup>23</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -OH, -O-(alquilo C<sub>1-6</sub>) sin sustituir, -O-(alquilo C<sub>1-6</sub>) sustituido, -O-(cicloalquilo) sin sustituir, -O-(cicloalquilo) sustituido, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) sin sustituir, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) sustituido, -NH<sub>2</sub>, -SH, -S-(alquilo C<sub>1-6</sub>) sin sustituir, -S-(alquilo C<sub>1-6</sub>) sustituido, alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido; o

50 R<sup>21</sup> y R<sup>23</sup> tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un sistema anular C<sub>3-7</sub>, en el que dicho sistema anular está opcionalmente sustituido;

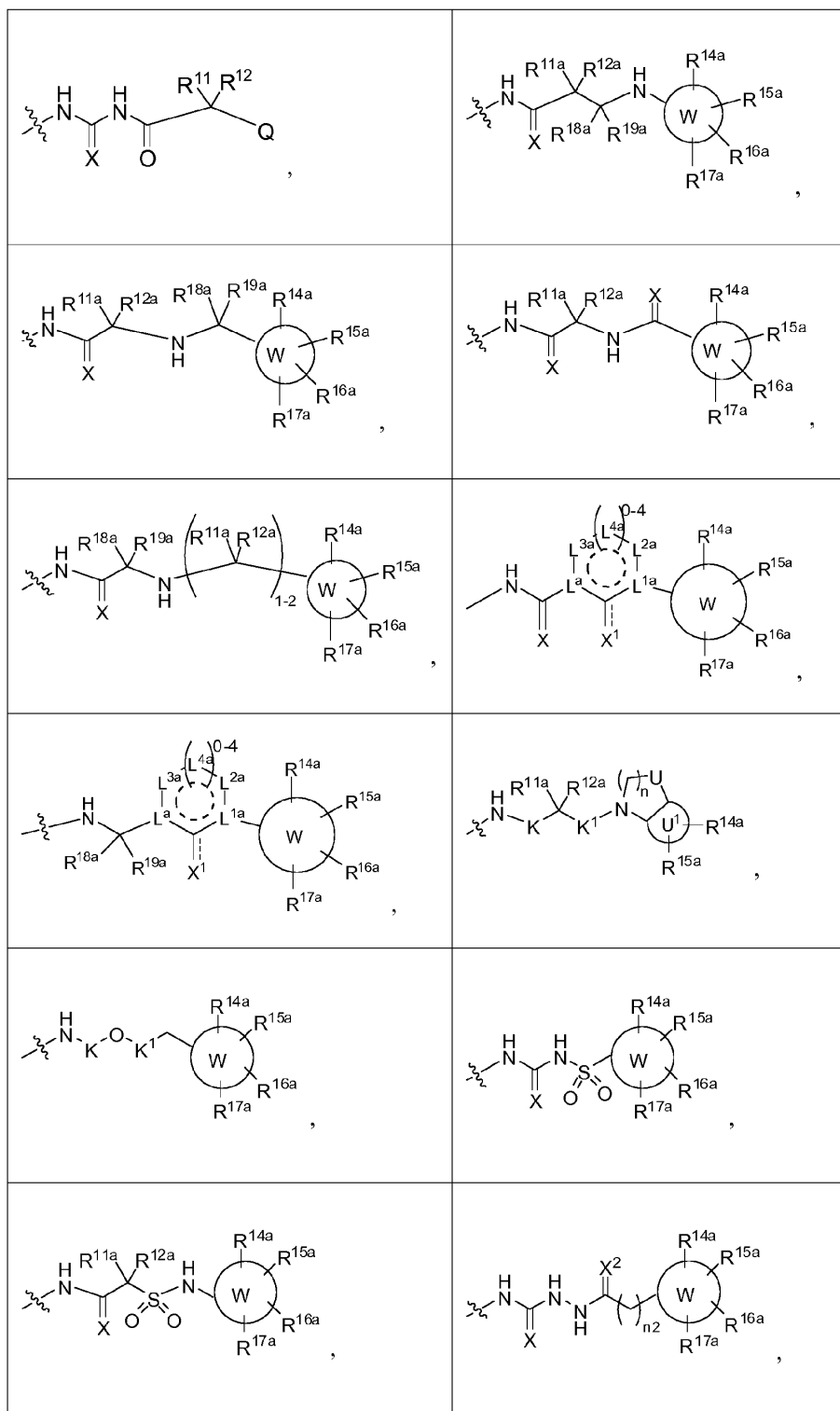
d es 0, 1, 2 o 3;

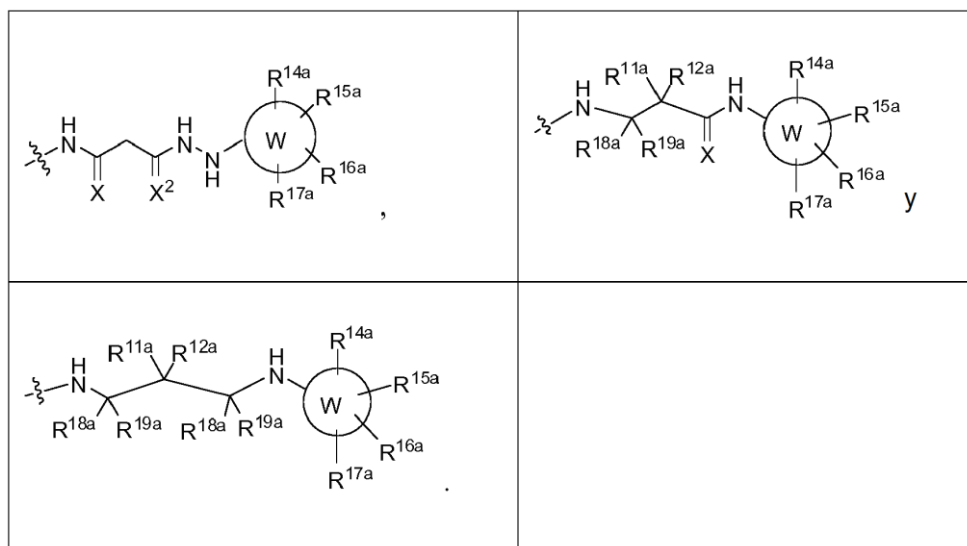
e es 0, 1, 2 o 3; y

f es 0 o 1.

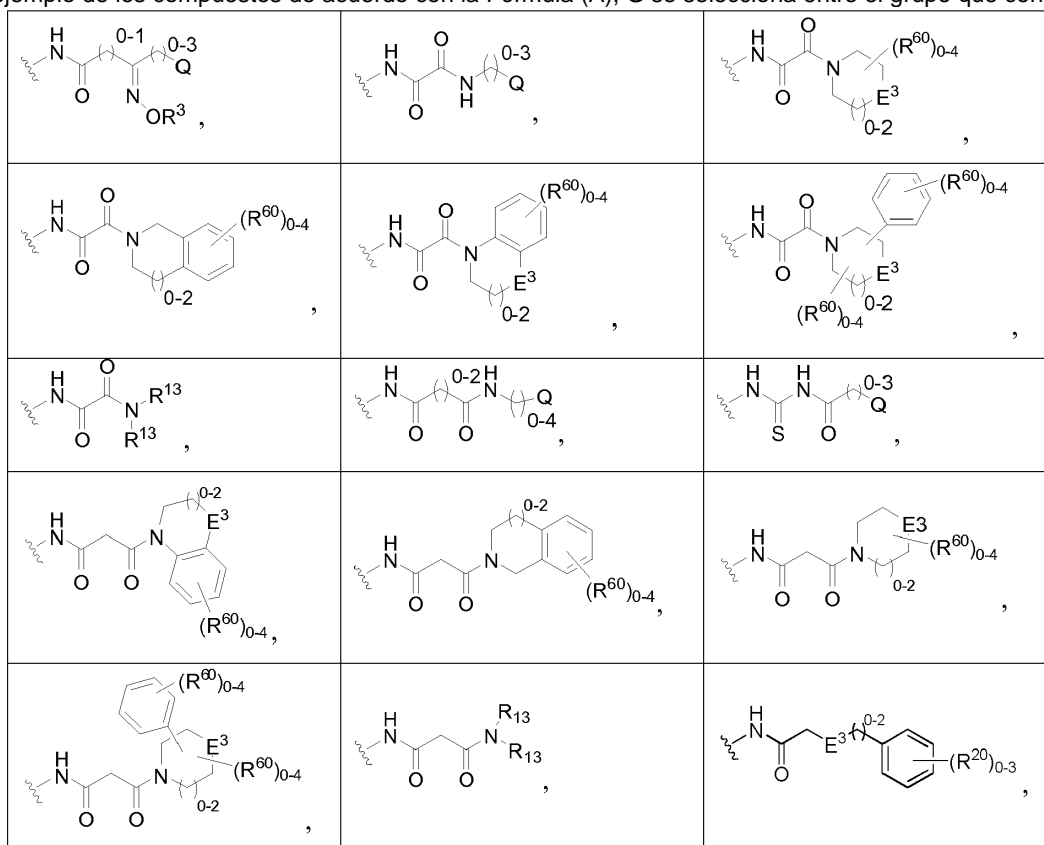
55

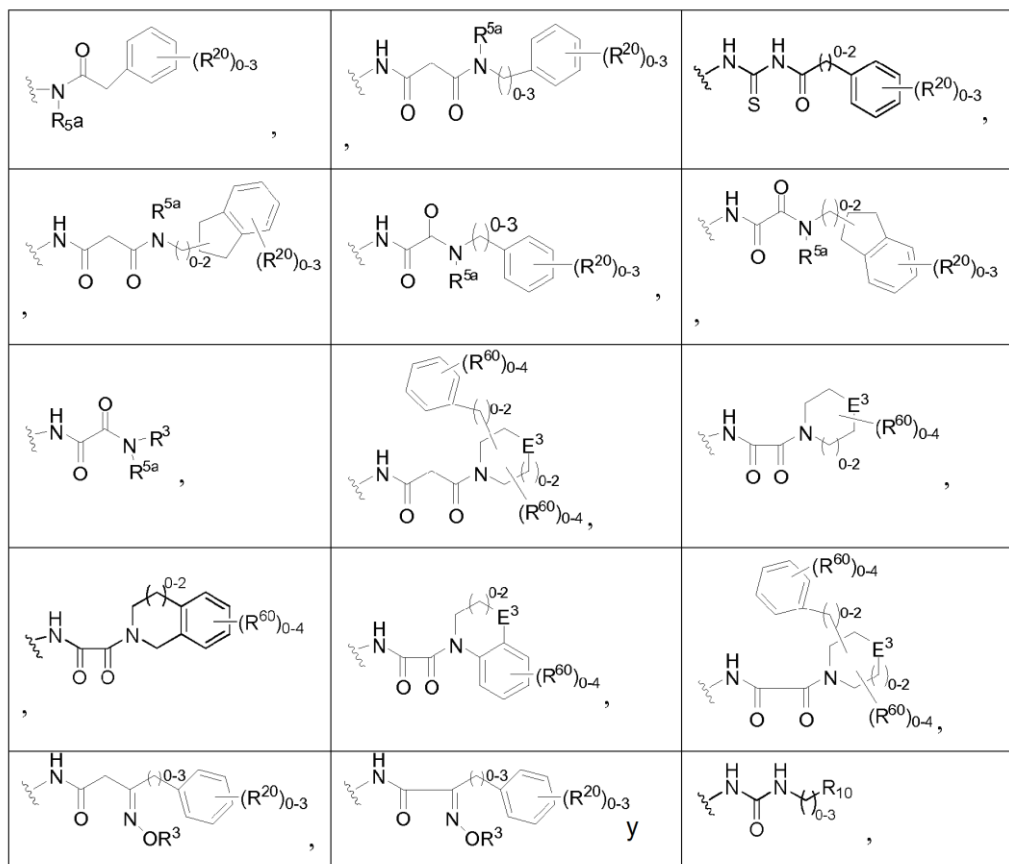
En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), G se selecciona entre el grupo que consiste en





En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), G se selecciona entre el grupo que consiste en



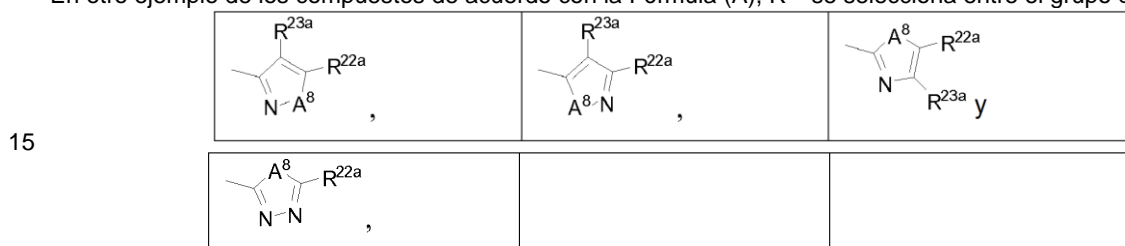


en la que cada metileno en cualquiera de las fórmulas anteriores, distintas de aquellos en un anillo representado, está independientemente opcionalmente sustituido con  $R^{25}$ ,

- 5  $R^{5a}$  es -H o un alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ) opcionalmente sustituido;  
 $R^{10}$  es un azolilo, en la que uno o más átomos de hidrógeno están opcionalmente sustituidos con un resto seleccionado entre el grupo que consiste en un halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alquiltio  $C_{1-4}$ , trihalometilo, nitro, amino opcionalmente independientemente sustituido por uno o dos de alquilo  $C_{1-4}$ , un alcóxicarbonil  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , un alquilcarbonilo  $C_{1-4}$  y un alquilo  $C_{3-5}$  cíclico.

10 En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), un grupo metileno entre dos grupos carbonilo está mono- o di-sustituido con un alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ) opcionalmente sustituido o un espirociclo opcionalmente sustituido.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A),  $R^{10}$  se selecciona entre el grupo que consiste en

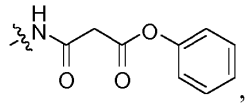
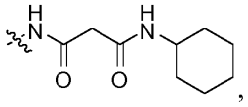
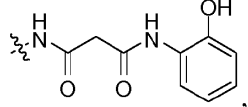
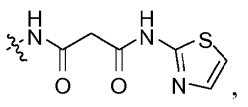
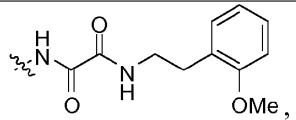
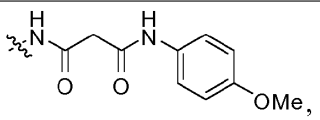
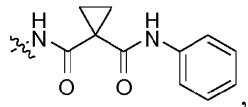
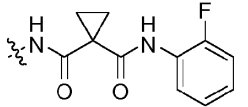
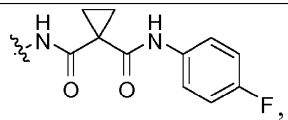
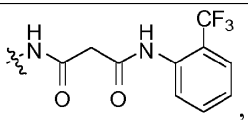
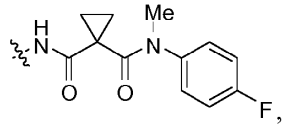
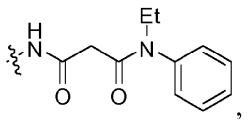
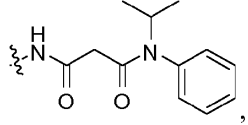
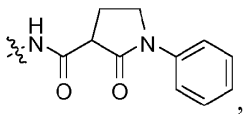
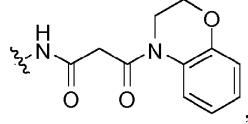
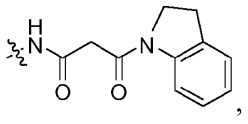
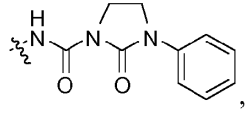
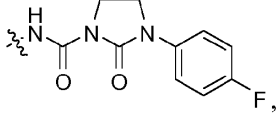
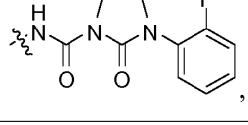
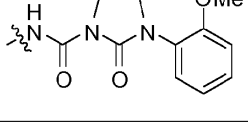
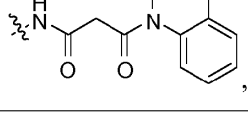
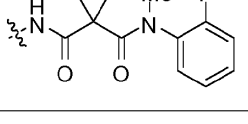


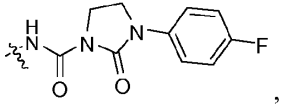
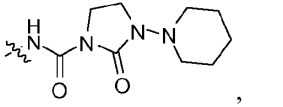
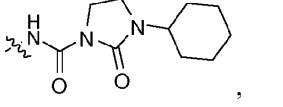
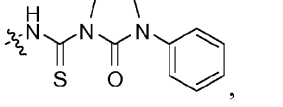
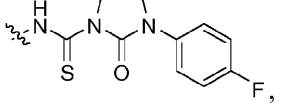
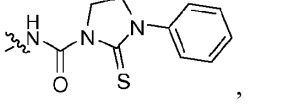
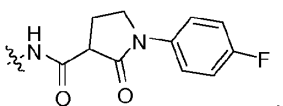
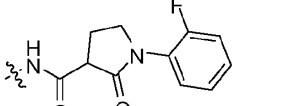
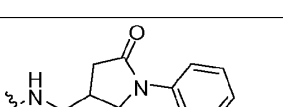
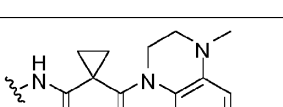
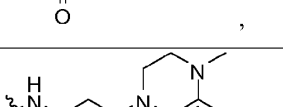
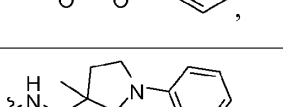
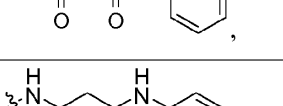
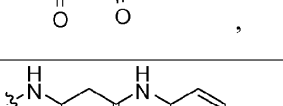
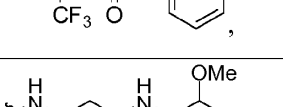
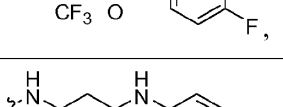
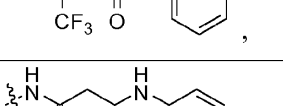
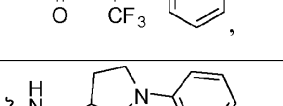
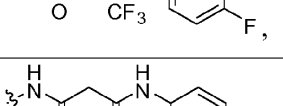
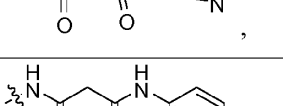
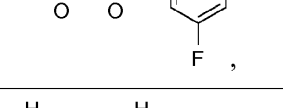
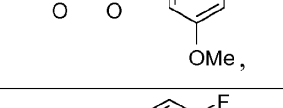
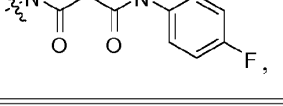
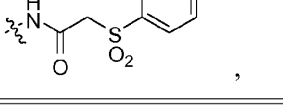
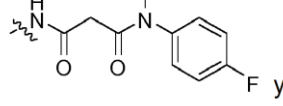
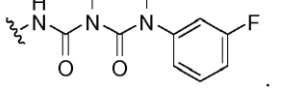
- 15 en las que  $A^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S- y -NH-; y  
 $R^{22a}$  y  $R^{23a}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -H, halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alquiltio  $C_{1-4}$ , trihalometilo, nitro, amino opcionalmente independientemente sustituido por uno o dos de alquilo  $C_{1-4}$ , un alcóxicarbonil  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , un alquilcarbonilo  $C_{1-4}$  y un alquilo  $C_{3-5}$  cíclico.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), G se selecciona entre el grupo que consiste en


En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), G se selecciona entre el grupo que consiste en

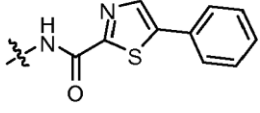
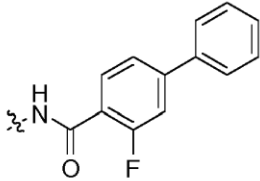
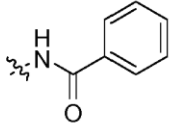
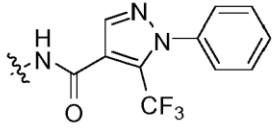
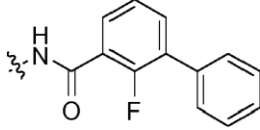
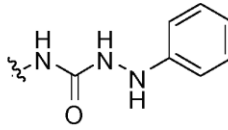
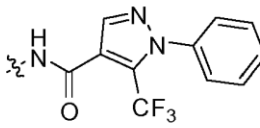
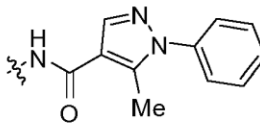
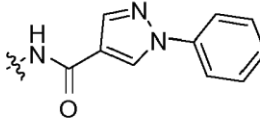
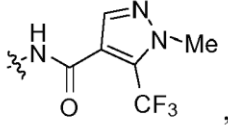
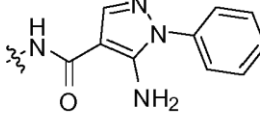
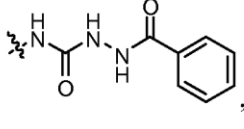
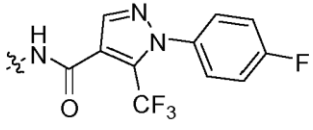
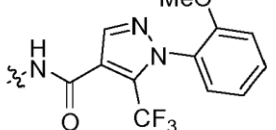
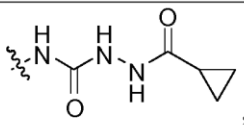
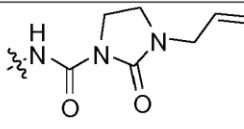
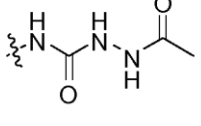
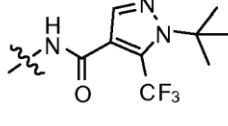

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), G se selecciona entre el grupo que consiste en

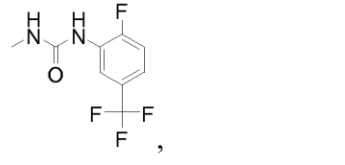
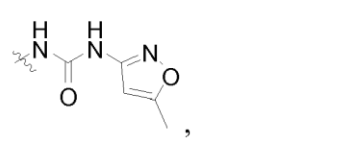
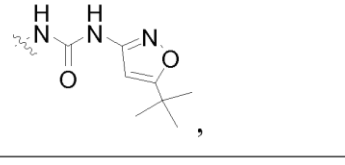
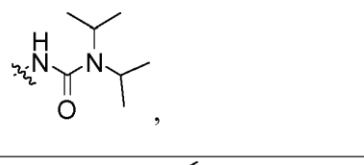
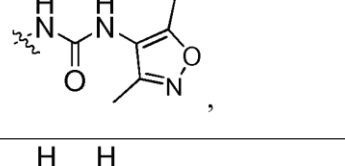
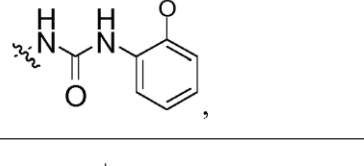
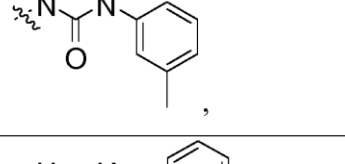
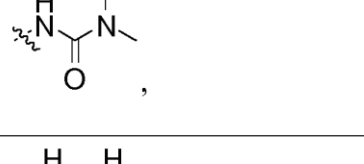
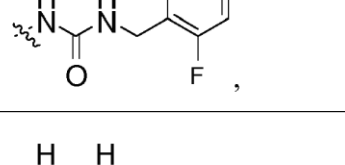
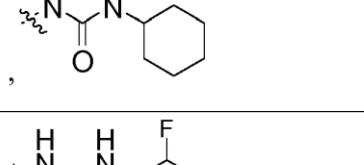
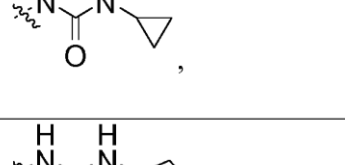
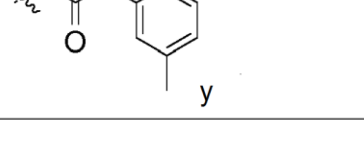
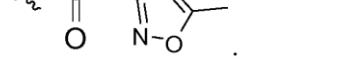
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,



En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), G se selecciona entre el grupo que consiste en

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), G se selecciona entre el grupo que consiste en

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), cualquiera de E, E<sup>1</sup>, E<sup>2</sup> o E<sup>3</sup> es independientemente -NH-.

5

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), uno de R<sup>18a</sup> y R<sup>19a</sup> es -CF<sub>3</sub> y el otro es -H.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno -H.

10 En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), X es S u O.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), X es S.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), R<sup>13</sup> es H.

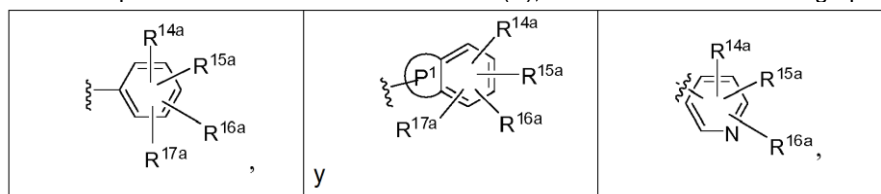
15

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son cada uno -H.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), X es O, uno de R<sup>18a</sup> y R<sup>19a</sup> es -CF<sub>3</sub> y el otro es -H, y R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son cada uno -H.

20

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), W se selecciona entre el grupo que consiste en



en las que P<sup>1</sup> es un anillo de cinco a siete miembros, incluyendo los dos átomos de carbono compartidos del anillo aromático al que P<sup>1</sup> está condensado, y en las que P<sup>1</sup> contiene opcionalmente entre uno y tres heteroátomos.

5

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), W se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indanilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroisoquinolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, tetrahidropiridinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tienilo, benzotielilo y oxadiazolilo; cada uno opcionalmente sustituido.

10

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), W se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indanilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroisoquinolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, tetrahidropiridinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tienilo, benzotielilo y oxadiazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de R<sup>14a</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>16a</sup> y R<sup>17a</sup>.

20

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), W es fenilo, opcionalmente sustituido.

25

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), W es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más de R<sup>14a</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>16a</sup> y R<sup>17a</sup>.

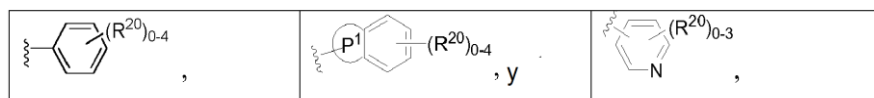
En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), W está sustituido con un halógeno y un alquenilo o alquinilo.

30

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), W es fenilo sustituido por un halógeno y un alquenilo o alquinilo.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), Q se selecciona entre el grupo que consiste en

35



en las que P<sup>1</sup> es un anillo de cinco a siete miembros, incluyendo los dos átomos de carbono compartidos del anillo aromático al que P<sup>1</sup> está condensado, y en las que P<sup>1</sup> contiene opcionalmente entre uno y tres heteroátomos.

40

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), Q se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indanilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroisoquinolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, tetrahidropiridinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tienilo, benzotielilo y oxadiazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro de R<sup>20</sup>, en la que

45

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), Q es fenilo, opcionalmente sustituido.

50

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), Q es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más de  $R^{20}$ .

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), Q está sustituido con un halógeno y un alqueno o alquino.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), Q es fenilo sustituido por un halógeno y un alqueno o alquino.

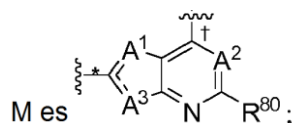
10 En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A),  $R^{14a}$  y  $R^{15a}$  son ambos H,  $R^{16a}$  es alqueno  $C_2-C_7$  o alquino  $C_2-C_6$  y  $R^{17a}$  es halógeno, por ejemplo flúor.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A),  $L^3$  y  $L^4$  son independientemente -CH- o N.

15 En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A),  $R^{39}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_1-C_6$ , -OMe, -C(O)-alquilo  $C_1-C_6$ , -C(O)-O-alquilo  $C_1-C_6$ , -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_1-C_6$ , y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios.

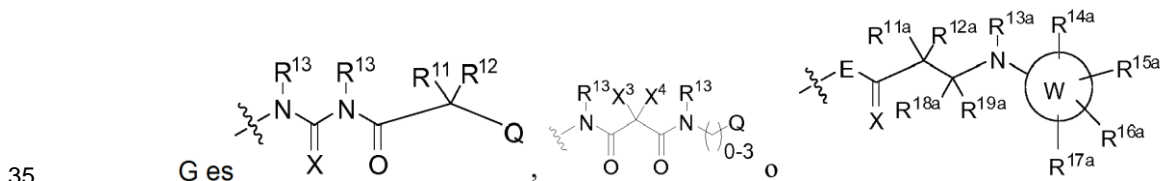
En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A),  $R^{39}$  es un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios, en la que dicho grupo protector se selecciona entre el grupo que consiste en terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), F-Moc, -CH<sub>2</sub>Ph, -COCF<sub>3</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup> y -C(O)O-R<sup>z</sup>.

En una realización alternativa de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), D es -(arilo), -(heterociclo) o -(heteroarilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, como alternativa de 1 a 3 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados, y como alternativa 1 o 2 grupos  $R^{38}$  independientemente seleccionados;



30 Z es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>- o -N(R<sup>5</sup>)-, por ejemplo -O-;

Ar es arilo o heteroarilo, por ejemplo seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, pirazina, piridazina, pirimidina y piridina, por ejemplo fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos  $R^2$ , como alternativa con entre cero y cuatro halo; y



en las que Q está opcionalmente sustituido con 0 a 4 (como alternativa de 0 a 2, como alternativa 1)  $R^{20}$  independientemente seleccionado, en la que dicho  $R^{20}$  es, por ejemplo, halógeno, trihalometilo, alcoxi, alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, alqueno  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido o alquino  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido, por ejemplo halógeno.

Por ejemplo, en tal realización, D está opcionalmente sustituido con uno o dos (como alternativa un)  $R^{38}$ , en el que cada uno de dicho  $R^{38}$  es independientemente alquilo  $C_1-C_6$ , -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sup>39</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>36</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>36</sup>R<sup>39</sup> en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa de 2 a 6, como alternativa de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2),  $R^{39}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , -C(O)-R<sup>z</sup> y -C(O)-O-R<sup>z</sup>, -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_1-C_6$ , y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios (por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), F-Moc, -CH<sub>2</sub>Ph, -COCF<sub>3</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup> o -C(O)O-R<sup>z</sup>), (como alternativa  $R^{39}$  es H o alquilo  $C_1-C_6$ , como alternativa H), y  $R^{36}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo  $C_1-C_6$ , -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OR<sup>37</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>37</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>37</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>37</sup>, como alternativa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>37</sup>, en las que cada n es un número entero seleccionado independientemente que varía de 0 a 6 (como alternativa de 0 a 4, como alternativa de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0),  $R^{37}$  es H, alquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ .

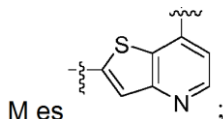
(como alternativa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y R<sup>z</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y arilo (por ejemplo bencilo y heterociclo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>).

- 5 En un ejemplo de los compuestos de acuerdo con esta realización alternativa, D es fenilo o piridinilo (por ejemplo piridinilo), opcionalmente sustituido con uno o dos (como alternativa un) R<sup>38</sup>, en el que cada uno de dicho R<sup>38</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sup>39</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>36</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>36</sup>R<sup>39</sup> en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa de 2 a 6, como alternativa de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), R<sup>39</sup> se selecciona entre el grupo que
- 10 consiste en H, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup> y -C(O)-O-R<sup>z</sup>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios (terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), F-Moc, -CH<sub>2</sub>Ph, -COCF<sub>3</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup> o -C(O)O-R<sup>z</sup>), (como alternativa R<sup>39</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa H), y R<sup>36</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OR<sup>37</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>37</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>37</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>37</sup>, como alternativa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>37</sup>, en las que cada n es un número entero
- 15 seleccionado independientemente que varía de 0 a 6 (como alternativa de 0 a 4, como alternativa de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0), R<sup>37</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (como alternativa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y R<sup>z</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y arilo (por ejemplo bencilo y heterociclilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>).
- 20 En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con esta realización alternativa, R<sup>39</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OMe, -C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con esta realización alternativa, R<sup>39</sup> es un grupo protector usado

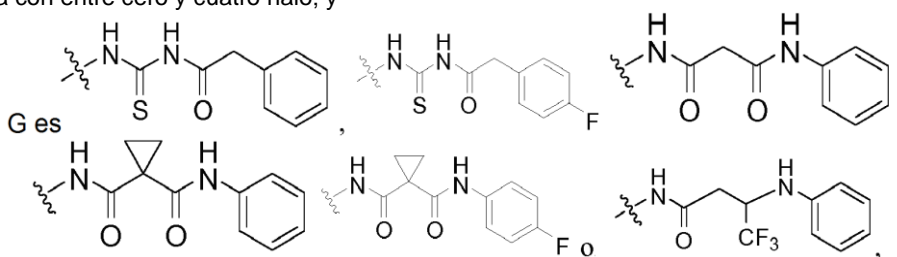
25 para proteger grupos amino secundarios, en el que dicho grupo protector se selecciona, por ejemplo, entre el grupo que consiste en terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), F-Moc, -CH<sub>2</sub>Ph, -COCF<sub>3</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup> y -C(O)O-R<sup>z</sup>.

- En otra realización alternativa de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A), D es -(arilo), -(heterociclo) o -(heteroarilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>38</sup> independientemente
- 30 seleccionados, como alternativa de 1 a 3 grupos R<sup>38</sup> independientemente seleccionados, y como alternativa 1 o 2 grupos R<sup>38</sup> independientemente seleccionados;



Z es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>- o -N(R<sup>5</sup>)-, por ejemplo -O-;

- Ar es arilo o heteroarilo, por ejemplo seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, pirazina, piridazina,
- 35 pirimidina y piridina, por ejemplo fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R<sup>2</sup>, como alternativa con entre cero y cuatro halo; y



- en las que dichos grupos fenilo de G están opcionalmente sustituidos con 0 a 4 (como alternativa de 0 a 2, como
- 40 alternativa 1) R<sup>20</sup> independientemente seleccionado, donde dicho R<sup>20</sup> es, por ejemplo, halógeno, trihalometilo, alcoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, por ejemplo halógeno.

- En un ejemplo de los compuestos de acuerdo con esta realización alternativa, D está opcionalmente sustituido con
- 45 uno o dos (como alternativa un) R<sup>38</sup>, en el que cada uno de dicho R<sup>38</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sup>39</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>36</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>19</sup> en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa de 2 a 6, como alternativa de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), R<sup>39</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup> y -C(O)-O-R<sup>z</sup> (como alternativa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa H), -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-
- 50 C<sub>6</sub>, y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios (por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc),

benciloxycarbonilo (Cbz), F-Moc,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{COCF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^z$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^z$ , y  $\text{R}^{36}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H,  $-\text{OH}$ , alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^{37}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{37}$ , y  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$ , como alternativa  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$ , en las que cada n es un número entero seleccionado independientemente que varía de 0 a 6 (como alternativa de 0 a 4, como alternativa de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0),  $\text{R}^{37}$  es H, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  o cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  (como alternativa H o alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , como alternativa alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , como alternativa alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_2$ ) y  $\text{R}^z$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , heterociclilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  y arilo (por ejemplo bencilo y heterociclilo  $\text{C}_5-\text{C}_6$ ).

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con esta realización alternativa, D es fenilo o piridinilo (por ejemplo piridinilo), opcionalmente sustituido con uno o dos (como alternativa un)  $\text{R}^{38}$ , en el que cada uno de dicho  $\text{R}^{38}$  se selecciona independientemente entre alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ,  $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{36}$  o  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{36}\text{R}^{39}$  en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa de 2 a 6, como alternativa de 2 a 4, como alternativa 1 o 2),  $\text{R}^{39}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H,  $-\text{OH}$ , alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^z$  y  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^z$  (como alternativa H o alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , como alternativa H),  $-\text{SO}_2$ -alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios (por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), F-Moc,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{COCF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^z$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^z$ , y  $\text{R}^{36}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H,  $-\text{OH}$ , alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^{37}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{37}$ , y  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$ , como alternativa  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$ , en las que cada n es un número entero seleccionado independientemente que varía de 0 a 6 (como alternativa de 0 a 4, como alternativa de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0),  $\text{R}^{37}$  es H, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  o cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  (como alternativa H o alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , como alternativa alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , como alternativa alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_2$ ) y  $\text{R}^z$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , heterociclilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  y arilo (por ejemplo bencilo y heterociclilo  $\text{C}_5-\text{C}_6$ ).

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con esta realización alternativa,  $\text{R}^{39}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ,  $-\text{SO}_2$ -alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios.

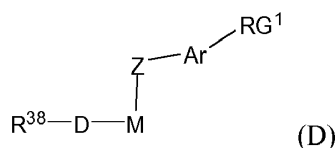
En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con esta realización alternativa,  $\text{R}^{39}$  es un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios, en el que dicho grupo protector se selecciona entre el grupo que consiste en terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), F-Moc,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{COCF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^z$  y  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^z$ .

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con esta realización alternativa, D es fenilo o piridinilo, sustituidos con un  $\text{R}^{38}$ , en el que  $\text{R}^{38}$  es  $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{36}$ , en la que j es un número entero de 0 a 4, n es un número entero de 0 a 6,  $\text{R}^{39}$  es H o alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , y  $\text{R}^{36}$  es  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$ , en la que n es un número entero que varía de 0 a 6, y  $\text{R}^{37}$  es H o alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ .

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con esta realización alternativa,  $\text{RG}^2$  es  $\text{SCN-}$  o  $\text{HO-}$ .

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con esta realización alternativa,  $\text{RG}^1$  es  $-\text{NH}_2$ .

También se desvelan en el presente documento un proceso e intermedios que se proporcionan para preparar compuestos que tienen Fórmula (D):

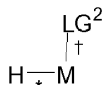


y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y complejos de los mismos, y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros, tautómeros y enantiómeros de los mismos, en la que

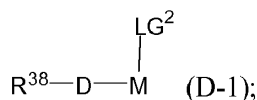
$\text{R}^{38}$ , D, M, Z y Ar son como se han definido anteriormente para cualquier realización anterior o realización alternativa la misma o ejemplo de la misma; y  $\text{RG}^1$  es nitro,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}$ -alquil  $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{NH}$ -alqueno  $\text{C}_2-\text{C}_4$ ,  $-\text{NH}$ -alquino  $\text{C}_2-\text{C}_4$ ,  $-\text{NH}$ -cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_6$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHOH}$ ,  $-\text{N}(\text{Me})\text{OH}$ ,  $-\text{N}(\text{Me})\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{Me})-\text{NHMe}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  o  $-\text{CH}_2\text{NHMe}$ ;

comprendiendo los procesos

proporcionar un grupo intermedio  $\text{R}^{38}-\text{D}-\text{LG}^1$ , en el que  $\text{R}^{38}$  comprende cero o más restos reactivos protegidos en el mismo, y en el que  $\text{LG}^1$  es un grupo saliente; hacer reaccionar dicho grupo intermedio  $\text{R}^{38}-\text{D}-\text{LG}^1$  o grupo intermedio protegido  $\text{R}^{38}-\text{D}-\text{LG}^1$  con



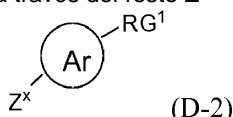
, en el que  $\text{LG}^2$  es un grupo saliente, \* representa el punto de unión del grupo  $\text{R}^{38}$ -D-, y † representa el punto de unión del grupo Z, para formar el intermedio (D-1)



5

y

hacer reaccionar (D-1) con el intermedio (D-2) a través del resto  $\text{Z}^x$



en el que

- 10  $\text{Z}^x$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, -CH<sub>2</sub>-OH, -SH, -N(R<sup>5</sup>)H, y -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)H, en el que R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) opcionalmente sustituido y alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-O-C(O), en la que alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido.

En un ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (D),

- 15 D es -(arilo) o -(heteroarilo);

Z es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>- o -N(R<sup>5</sup>)-; y

Ar es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R<sup>2</sup>.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (D), D es fenilo opcionalmente sustituido o piridinilo

- 20 opcionalmente sustituido.

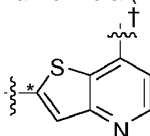
En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (D), Z es O.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (D), Ar es fenilo, pirazina, piridazina, pirimidina o

- 25 piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (D), Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (D), M es



30

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (D),  $\text{R}^{38}$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{36}$  o  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{36}\text{R}^{39}$ , en la que j es un número entero de 0 a 4, n es un número entero de 0 a 6,  $\text{R}^{39}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup>, -C(O)-O-R<sup>z</sup>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y un

35 grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios (por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), F-Moc, -CH<sub>2</sub>Ph, -COCF<sub>3</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup> o -C(O)O-R<sup>z</sup>), (como alternativa  $\text{R}^{39}$  es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa H), y  $\text{R}^{36}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^{37}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{37}$ , y  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$ , en las que cada n es un número entero seleccionado independientemente que varía de 0 a 6, i es un número entero de 2 a 6,  $\text{R}^{37}$  es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

40 o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y  $\text{R}^z$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y arilo.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (D), D es fenilo o piridinilo, y  $\text{R}^{38}$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{36}$  o  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{36}\text{R}^{39}$ , en la que j es un número entero de 0 a 4, n es un número entero de 0 a 6,  $\text{R}^{39}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup>, -C(O)-O-R<sup>z</sup>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios (por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), F-Moc, -CH<sub>2</sub>Ph, -COCF<sub>3</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup> o -C(O)O-R<sup>z</sup>), (como alternativa  $\text{R}^{39}$  es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa H), y  $\text{R}^{36}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^{37}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{37}$ , y  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$ , en las que cada n es un número

45

entero seleccionado independientemente que varía de 0 a 6, i es un número entero de 2 a 6,  $R^{37}$  es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y  $R^z$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y arilo.

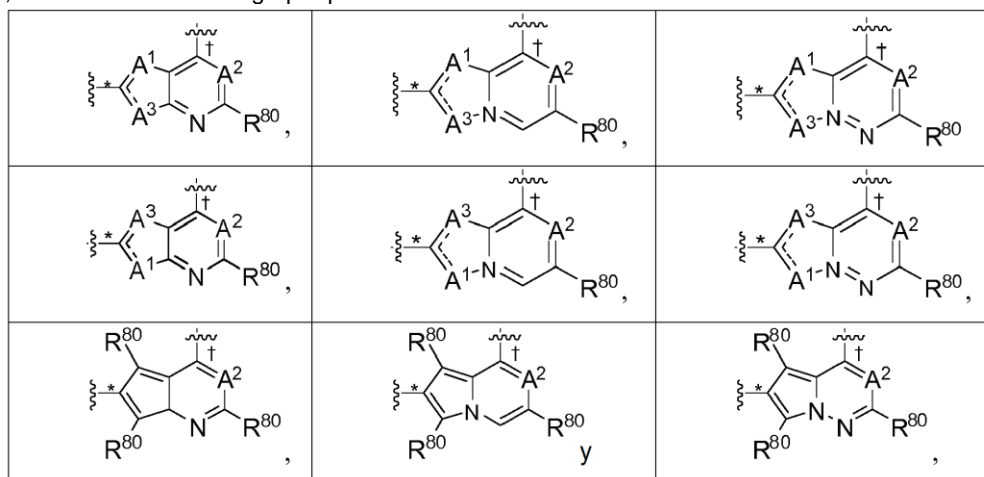
- 5 En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (D),  $LG^1$  y  $LG^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi, triflato, mesilato, tosilato, acetato, trifluoroacetato, SO<sub>2</sub>Me, nosilato, p-nitrofenolato y similares.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (D),  $RG^1$  es nitro, y dicho nitro se reduce posteriormente a amino.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (D):

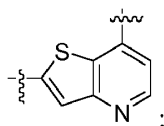
- 15  $R^{38}$  es como se ha definido anteriormente, o como alternativa es  $-(CH_2)_nNR^{39}(CH_2)_mR^{37}$ ;  
D es -(arilo), -(heterociclilo) o -(heteroarilo), por ejemplo fenilo o piridinilo (por ejemplo piridinilo);  
M es un resto heterocíclico condensado opcionalmente sustituido,

por ejemplo, seleccionado entre el grupo que consiste en



20

por ejemplo



Z es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>- o -N(R<sup>5</sup>)-, por ejemplo -O-;

- Ar es arilo o heteroarilo, por ejemplo seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, pirazina, piridazina, pirimidina y piridina, por ejemplo fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos  $R^2$ , por ejemplo con entre cero y cuatro halo; y  
25  $RG^1$  es nitro, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, -NH-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-, -NH-alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-, -NH-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, -OH, -SH, -NH-NH<sub>2</sub>, -NHOH, -N(Me)OH, -N(Me)NH<sub>2</sub>, -N(Me)-NHMe, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>NHMe.

- 30 En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (D),  $R^{38}$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$  o  $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$  en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa de 2 a 6, como alternativa de 2 a 4, como alternativa 1 o 2),  $R^{39}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup>, -C(O)-O-R<sup>z</sup> y -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios (terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), F-Moc, -CH<sub>2</sub>Ph, -COCF<sub>3</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup> o -C(O)O-R<sup>z</sup>), (como alternativa  $R^{39}$  es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa H), y  $R^{36}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nR^{37}$ , y  $-(CH_2)_nOR^{37}$ , como alternativa  $-(CH_2)_nOR^{37}$ , en las que cada n es un número entero seleccionado independientemente que varía de 0 a 6 (como alternativa de 0 a 4, como alternativa de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0),  $R^{37}$  es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (como alternativa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y  $R^z$  se



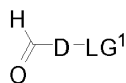
selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y arilo (por ejemplo bencilo y heterociclilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>).

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (D), D es fenilo o piridinilo (por ejemplo piridinilo), R<sup>38</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sup>39</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>36</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>36</sup>R<sup>39</sup> en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa de 2 a 6, como alternativa de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), R<sup>39</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup>, -C(O)-O-R<sup>z</sup>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios (por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), F-Moc, -CH<sub>2</sub>Ph, -COCF<sub>3</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup> o -C(O)O-R<sup>z</sup>), (como alternativa R<sup>39</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa H), y R<sup>36</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OR<sup>37</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>37</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>37</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>37</sup>, como alternativa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>37</sup>, en las que cada n es un número entero seleccionado independientemente que varía de 0 a 6 (como alternativa de 0 a 4, como alternativa de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0), R<sup>37</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (como alternativa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y R<sup>z</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y arilo (por ejemplo bencilo y heterociclilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>).

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (D), R<sup>39</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OMe, -C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios.

En otro ejemplo de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (D), R<sup>39</sup> es un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios, en la que dicho grupo protector se selecciona entre el grupo que consiste en terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), F-Moc, -CH<sub>2</sub>Ph, -COCF<sub>3</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup> y -C(O)O-R<sup>z</sup>.

También se desvela en el presente documento un proceso para preparar un compuesto intermedios R<sup>38</sup>-D-LG<sup>1</sup>, en el que R<sup>38</sup> comprende cero o restos reactivos protegidos en el mismo, y LG<sup>1</sup> es un grupo saliente, comprendiendo el proceso (a) hacer reaccionar un compuesto



con un grupo pre-R<sup>38</sup>, y en el que la reacción del resto aldehído de D con el grupo pre-R<sup>38</sup> da el compuesto R<sup>38</sup>-D-LG<sup>1</sup>; y (b) proteger un resto reactivo de R<sup>38</sup>.

En un ejemplo de esta realización para preparar un compuesto intermedio R<sup>38</sup>-D-LG<sup>1</sup>, R<sup>38</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>39</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>A<sup>4</sup>R<sup>37</sup>.

En otro ejemplo de la realización para preparar un compuesto intermedio R<sup>38</sup>-D-LG<sup>1</sup>, un compuesto pre-R<sup>38</sup> es un derivado amino de R<sup>38</sup>.

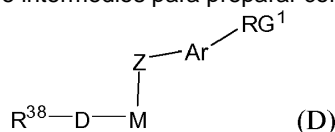
En otro ejemplo de la realización para preparar un compuesto intermedio R<sup>38</sup>-D-LG<sup>1</sup>, el precursor amina de -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>39</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>A<sup>4</sup>R<sup>37</sup> es H<sub>2</sub>N(R<sup>39</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>A<sup>4</sup>R<sup>37</sup>.

En otro ejemplo de la realización para preparar un compuesto intermedio R<sup>38</sup>-D-LG<sup>1</sup>, D es -(arilo)-, -(heterociclo)- o -(heteroarilo)-, por ejemplo fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En otro ejemplo de la realización para preparar un compuesto intermedio R<sup>38</sup>-D-LG<sup>1</sup>, R<sup>38</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sup>39</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>36</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>36</sup>R<sup>39</sup> en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa de 2 a 6, como alternativa de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2), R<sup>39</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup> y -C(O)-O-R<sup>z</sup>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios (por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), F-Moc, -CH<sub>2</sub>Ph, -COCF<sub>3</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup> o -C(O)O-R<sup>z</sup>), (como alternativa R<sup>39</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa H), y R<sup>36</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OR<sup>37</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>37</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>37</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>37</sup>, como alternativa -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>37</sup>, en las que cada n es un número entero seleccionado independientemente que varía de 0 a 6 (como alternativa de 0 a 4, como alternativa de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0), R<sup>37</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (como alternativa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y R<sup>z</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y arilo (por ejemplo bencilo y heterociclilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>).

En otro ejemplo de la realización para preparar un compuesto intermedio  $R^{38}$ -D-LG<sup>1</sup>, D es fenilo o piridinilo (por ejemplo piridinilo),  $R^{38}$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$  o  $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$  en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa de 2 a 6, como alternativa de 2 a 4, como alternativa 1 o 2),  $R^{39}$  se selecciona entre el grupo que  
 5 consiste en H, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup> y -C(O)-O-R<sup>z</sup>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios (por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), F-Moc, -CH<sub>2</sub>Ph, -COCF<sub>3</sub>, -C(O)-R<sup>z</sup> o -C(O)O-R<sup>z</sup>), (como alternativa  $R^{39}$  es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa H), y  $R^{36}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nR^{37}$ , y  $-(CH_2)_nOR^{37}$ , como alternativa  $-(CH_2)_nOR^{37}$ , en las que cada n es un  
 10 número entero seleccionado independientemente que varía de 0 a 6 (como alternativa de 0 a 4, como alternativa de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0),  $R^{37}$  es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (como alternativa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como alternativa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y R<sup>z</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y arilo (por ejemplo bencilo y heterociclilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>).

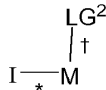
15 En una realización alternativa del proceso e intermedios para preparar compuestos que tienen la Fórmula (D):



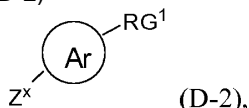
y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y complejos de los mismos, y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros, tautómeros y enantiómeros de los mismos, en la que

20  $R^{38}$ , D, M, Z y Ar son como se han definido anteriormente, en la que  $R^{38}$  comprende cero o más restos reactivos en la misma, y RG<sup>1</sup> es un grupo reactivo selección entre el grupo que consiste en nitro, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, -NH-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, -NH-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, -SH, -NH-NH<sub>2</sub>, -NHOH, -N(Me)OH, -N(Me)NH<sub>2</sub>, -N(Me)-NHMe, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>NHMe;  
 el proceso comprende:

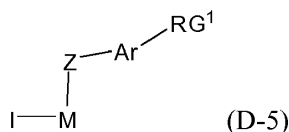
25 hacer reaccionar un intermedio



en el que LG<sup>2</sup> es un grupo saliente, \* representa el punto de unión del grupo  $R^{38}$ -D, y † representa el punto de unión del grupo Z con intermedio (D-2)

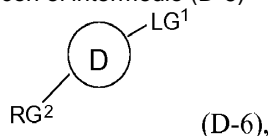


30 en el que Ar está opcionalmente sustituido con 0 a 4 R<sup>2</sup>, para formar el intermedio (D-5)

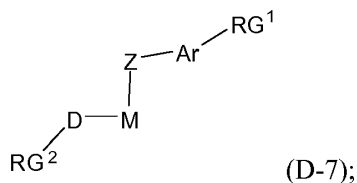


en la que

35 Z<sup>x</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, -CH<sub>2</sub>-OH, -SH, -N(R<sup>5</sup>)H, y -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)H, en la que R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) opcionalmente sustituido y alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-O-C(O), en la que alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido;  
 hacer reaccionar el intermedio (D-5) con el intermedio (D-6)



40 en el que LG<sup>1</sup> es un grupo saliente, y RG<sup>2</sup> es un grupo reactivo para construir  $R^{38}$ , para formar el intermedio (D-7)



hacer reaccionar el resto  $RG^2$  del intermedio (D-7) con un compuesto pre- $R^{38}$ , en el que la reacción de  $RG^2$  con el compuesto pre- $R^{38}$  da el sustituyente  $R^{38}$ ; y si está presente, proteger un resto reactivo de  $R^{38}$ .

5

En un ejemplo de esta realización alternativa del proceso e intermedios para preparar compuestos que tienen la Fórmula (D),  $RG^2$  es -CHO o -CH<sub>2</sub>Hal; pre- $R^{38}$  es NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>A<sup>4</sup>R<sup>37</sup> y  $R^{38}$  es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>A<sup>4</sup>R<sup>37</sup>.

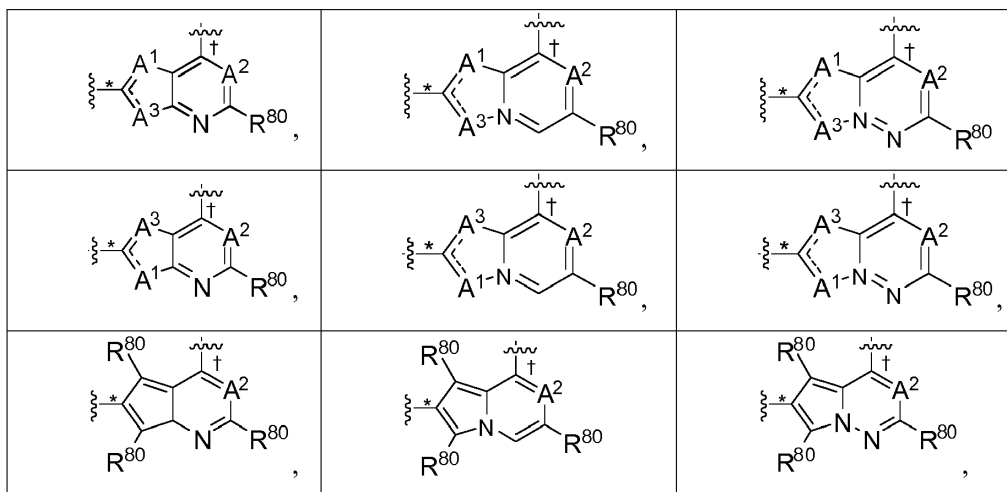
En otra realización de los procesos e intermedios para preparar compuestos que tienen la Fórmula (D),

10  $R^{38}$  es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>39</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>A<sup>4</sup>R<sup>37</sup>;

D es -(arilo) o -(heteroarilo);

$RG^2$  es -CHO;

M se selecciona entre el grupo que consiste en



15

en las que \* representa el punto de unión del grupo D y † representa el punto de unión del grupo Z;

Z es -O-;

Ar es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos  $R^2$ ;

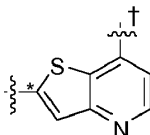
20

y

$RG^1$  es nitro, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, -NH-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-, -NH-alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-, -NH-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, -NH-NH<sub>2</sub>, -NHOH, -N(Me)OH, -N(Me)NH<sub>2</sub>, -N(Me)-NHMe, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>NHMe.

En otro ejemplo de esta realización alternativa del proceso e intermedios para preparar compuestos que tienen

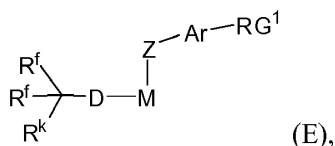
25 Fórmula (D), M es



En otro ejemplo de esta realización alternativa del proceso e intermedios para preparar compuestos que tienen Fórmula (D),  $RG^1$  es nitro, y dicho nitro se reduce posteriormente a amino.

30

También se desvela en el presente documento un proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la fórmula (E):



y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y complejos del mismo, y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros, tautómeros y enantiómeros del mismo, en la que

5

D, M, Z y Ar son como se han definido anteriormente,

$RG^1$  es nitro,  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alquil  $C_1-C_4$ ,  $-NH$ -alquénilo  $C_2-C_4$ ,  $-NH$ -alquinilo  $C_2-C_4$ ,  $-NH$ -cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NH-NH_2$ ,  $-NHOH$ ,  $-N(Me)OH$ ,  $-N(Me)NH_2$ ,  $-N(Me)-NHMe$ ,  $-CH_2NH_2$  o  $-CH_2NHMe$ ;

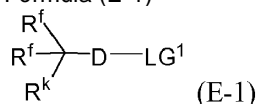
10

$R^k$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alquénilo  $C_2-C_4$  y alquinilo  $C_2-C_4$ ,

cada  $R^f$  es independientemente  $-O$ -alquilo  $C_1-C_7$ , o ambos  $R^f$  tomados junto con el átomo al que están unidos pueden formar un acetal cíclico (un sistema anular de 5 a 8 miembros), o un grupo carbonilo;

comprendiendo el proceso

15 hacer reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (E-1)

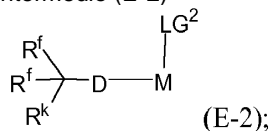


en la que

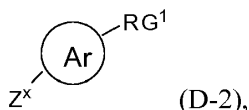
$LG^1$  es un grupo saliente, con

20

, en la que  $LG^2$  es un grupo saliente, \* representa el punto de unión del grupo  $R^{38}-D$ , y † representa el punto de unión del grupo Z, para formar el compuesto intermedio (E-2)



y hacer reaccionar (E-2) con



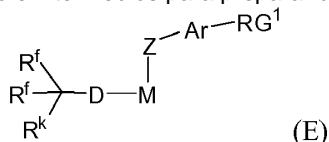
25

a través de dicho resto  $Z^x$ , en la que

$Z^x$  se selecciona entre el grupo que consiste en H,  $-OH$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-SH$ ,  $-N(R^5)H$ ,  $-NH-CH_3$  y  $-CH_2-N(R^5)H$ , en la que

30 en la que  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, un acilo ( $C_1-C_5$ ) opcionalmente sustituido y alquil  $C_1-C_6-O-C(O)$ , en la que alquilo  $C_1-C_6$  está opcionalmente sustituido.

En un ejemplo de la realización del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (E):



35 y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y complejos del mismo, y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros, tautómeros y enantiómeros del mismo,

$R^k$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alquénilo  $C_2-C_4$  y alquinilo  $C_2-C_4$ ;

40

cada  $R^f$  es independientemente  $-O$ -alquilo  $C_1-C_7$ , o ambos  $R^f$  tomados junto con el átomo al que están unidos, pueden formar un acetal cíclico (un sistema anular de 5 a 8 miembros), o un grupo carbonilo;

D es -(arilo), -(heterociclilo) o -(heteroarilo), por ejemplo fenilo o piridinilo (por ejemplo piridinilo);

Z es -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>- o -N(R<sup>5</sup>)- por ejemplo -O-;

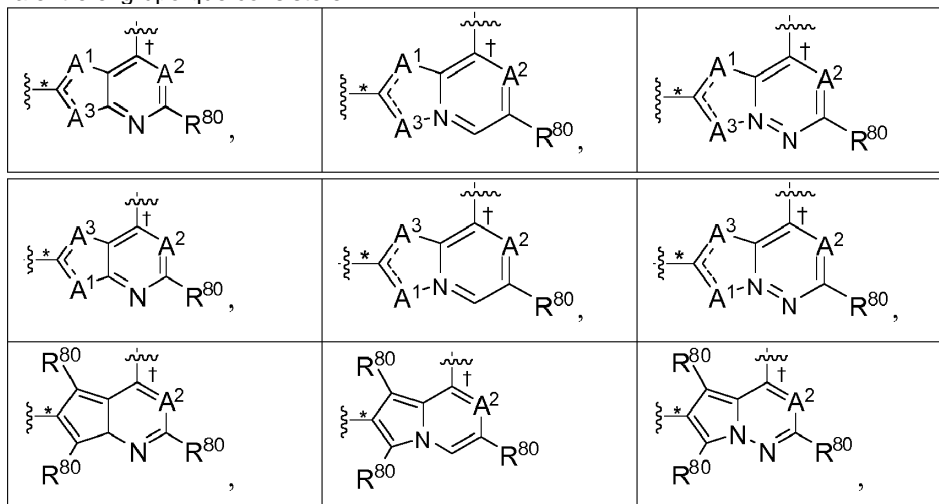
Ar es arilo o heteroarilo, por ejemplo seleccionado el grupo que consiste en fenilo, pirazina, piridazina, pirimidina y piridina, por ejemplo fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R<sup>2</sup>, como alternativa con entre cero y cuatro halo; y

RG<sup>1</sup> es nitro, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, -NH-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-, -NH-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-, -NH-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, -OH, -SH, -NH-NH<sub>2</sub>, -NHOH, -N(Me)OH, -N(Me)NH<sub>2</sub>, -N(Me)-NHMe, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>NHMe.

En otro ejemplo de esta realización del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (E),

10 D es -(arilo) o -(heteroarilo);

M se selecciona entre el grupo que consiste en



15 en las que \* representa el punto de unión al grupo D y † representa el punto de unión del grupo Z;

Z es -O-;

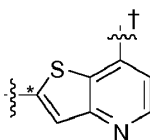
Ar es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R<sup>2</sup>;

y

RG<sup>1</sup> es nitro, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, -NH-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-, -NH-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-, -NH-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, -OH, -SH, -NH-NH<sub>2</sub>, -NHOH, -N(Me)OH, -N(Me)NH<sub>2</sub>, -N(Me)-NHMe, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>NHMe.

En otro ejemplo de esta realización del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (E),

M es



25

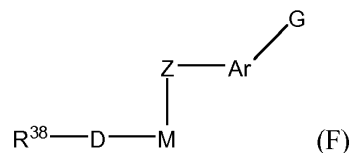
En otro ejemplo de esta realización del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (E), RG<sup>1</sup> es nitro, en la que dicho nitro se reduce posteriormente a -NH<sub>2</sub>.

En otro ejemplo de esta realización del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (E),

30 el compuesto (E-1) se prepara por la protección de un aldehído de Fórmula (E-3): OHC-D-LG<sup>1</sup> (E-3).

En otro ejemplo de esta realización del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (E), D es fenilo o piridinilo (por ejemplo piridinilo).

35 También se desvelan en el presente documento un proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (F):

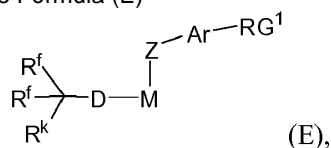


y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y complejos del mismo, y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros, tautómeros y enantiómeros del mismo,

en la que

5  $\text{R}^{38}$ , D, M, Z, Ar y G son como se definen en el presente documento, comprendiendo el proceso:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (E)



en la que

10

$\text{R}^k$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ , alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_4$  y alquino  $\text{C}_2\text{-C}_4$ ;

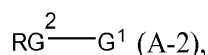
15

cada  $\text{R}^f$  es independientemente -O-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_7$ , o ambos  $\text{R}^f$  tomados junto con el átomo al que están unidos, pueden formar un acetal cíclico (un sistema anular de 5 a 8 miembros), o un grupo carbonilo; y

$\text{RG}^1$  es nitro,  $-\text{NH}_2$ , -NH-alquil  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -, -NH-alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_4$ -, -NH-alquino  $\text{C}_2\text{-C}_4$ -, -NH-cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -, -OH, -SH, -NH- $\text{NH}_2$ , -NHOH, -N(Me)OH, -N(Me) $\text{NH}_2$ , -N(Me)-NHMe,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ , o  $-\text{CH}_2\text{NHMe}$ ;

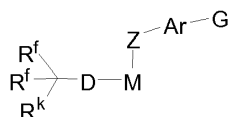
20

con un compuesto de Fórmula (A-2)

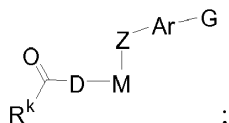


25

en la que  $\text{RG}^2$  es un grupo funcional que reacciona con  $-\text{RG}^1$ , y  $\text{RG}^2\text{-G}^1$  es un precursor del grupo G, de tal forma que la reacción de  $-\text{RG}^1$  con  $\text{RG}^2\text{-G}^1$  forma -G; desproteger

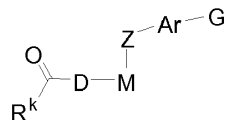


para producir



30

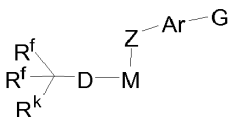
y  
hacer reaccionar



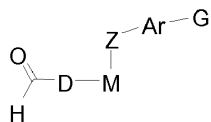
con un grupo pre- $\text{R}^{38}$  para proporcionar el resto  $\text{R}^{38}\text{-D-}$  para producir un compuesto que tiene la Fórmula (F).

35

En un ejemplo de esta realización del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (F), la desprotección



forma el aldehído

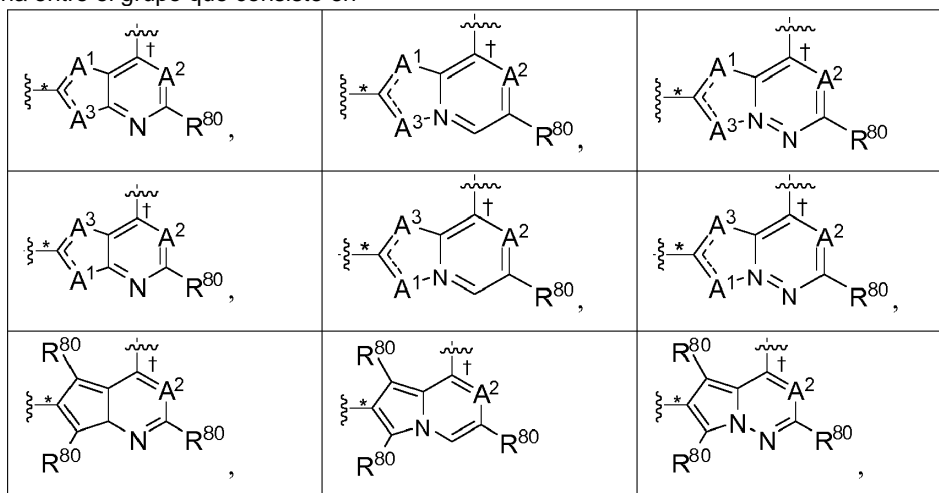


- 5 En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (F), D es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (F), D es fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

10

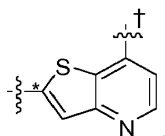
En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (F), M se selecciona entre el grupo que consiste en



en las que \* representa el punto de unión al grupo D y † representa el punto del grupo Z.

15

En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar compuestos que tienen Fórmula (F), M es



- 20 En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (F), Z es O.

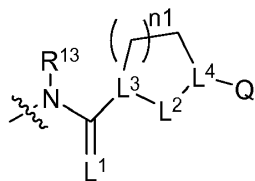
En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (F), Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con 0 a 4 R<sup>2</sup>.

25

En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (F), G es un grupo B-L-T.

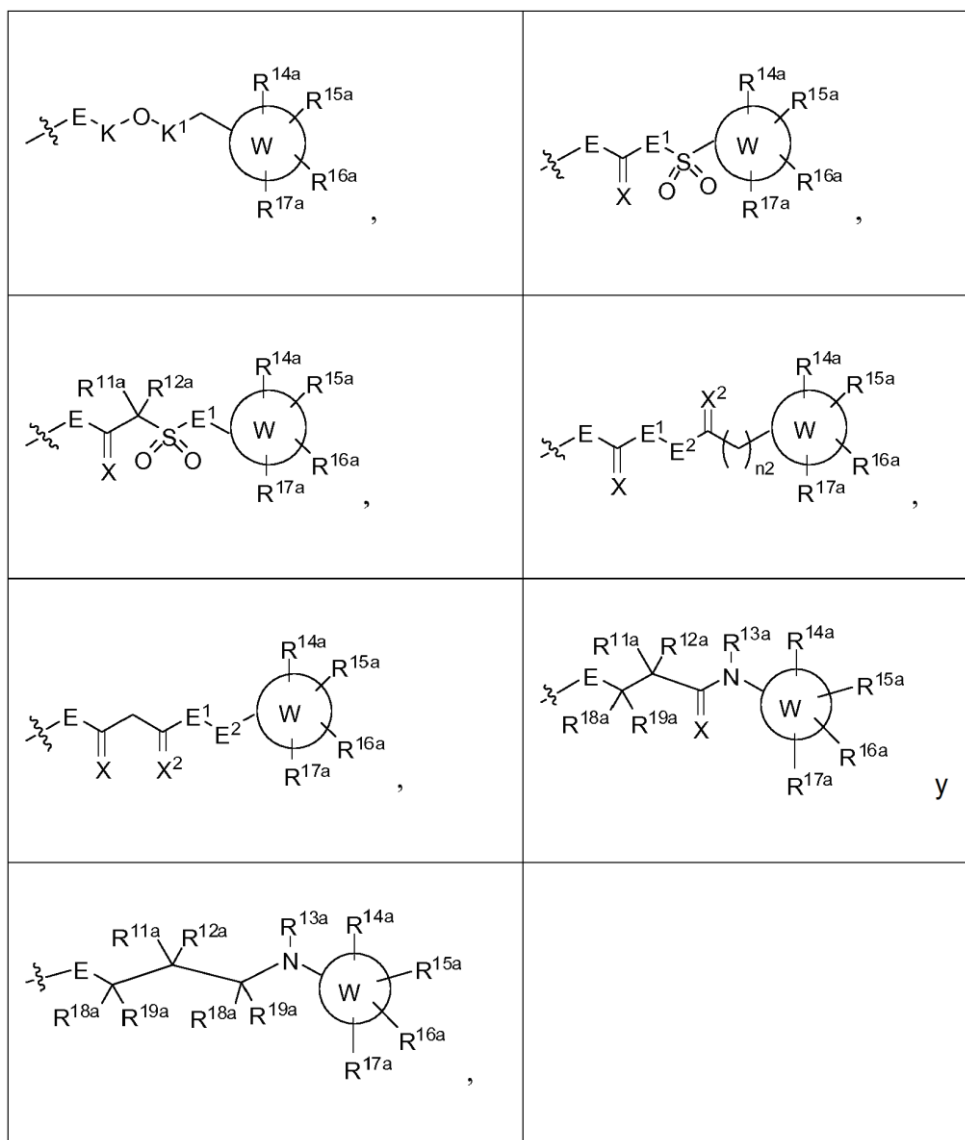
En otro ejemplo de esta realización del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (F),

30 G es un grupo

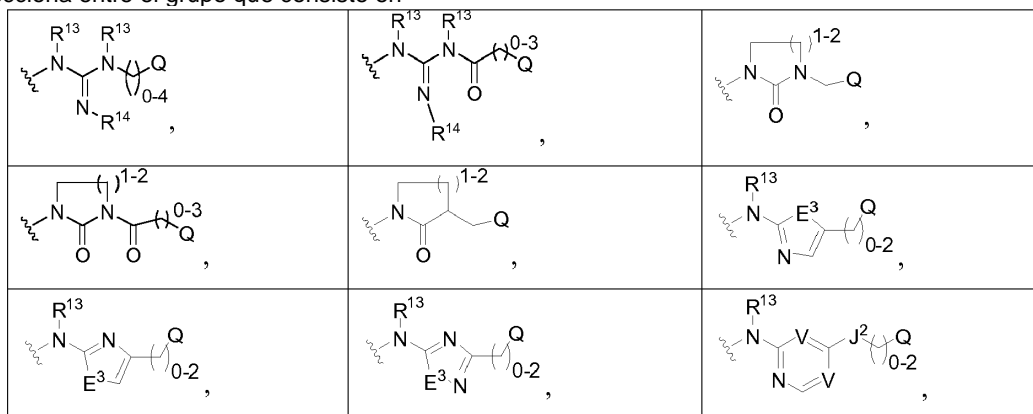


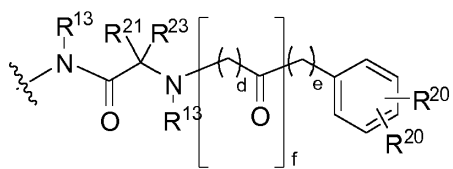
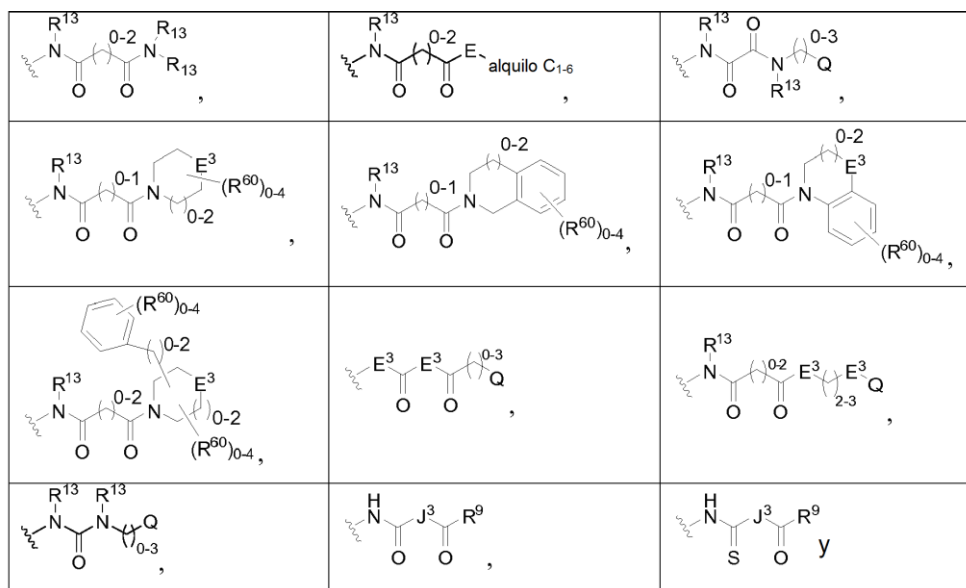
En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (F), G se selecciona entre el grupo que consiste en



En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (F), G se selecciona entre el grupo que consiste en



en la que

5 cualquier grupo metileno está independientemente opcionalmente sustituido con  $R^{25}$ , en la que

$R^{25}$  se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, trihalometilo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OR}^3$ ,  $-\text{NR}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , un arilo opcionalmente sustituido, un arilalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, y un alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, o

dos  $R^{25}$ , junto con el carbono o carbonos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un alicíclico o heteroalicíclico de tres a siete miembros, o

dos  $R^{25}$ , en un carbono sencillo pueden ser oxo;

$R^9$  se selecciona entre el grupo que consiste en un alquilo  $\text{C}_{1-6}$  en el que uno o más átomos de hidrógeno están opcionalmente sustituidos con  $-\text{R}^{24}$ ,  $-\text{T}^1$ ,  $-\text{R}^{15}$ , o  $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ , un resto  $-\text{N}(\text{R}^{18})(\text{R}^{19})$  y un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros que está opcionalmente sustituido con un alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , un alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , un átomo de halógeno, nitro, un trifluorometilo, un alcoxi  $\text{C}_{1-6}$  carbonilo, ciano, un cianoalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , un alquiltio  $\text{C}_{1-6}$ , un fenoxi, un acetilo, o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros en la que, cuando el grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a ocho miembros está sustituido con dos grupos alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , los dos grupos alquilo pueden combinarse juntos para formar una cadena alquileno, o el grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a ocho miembros puede ser un grupo bicíclico condensado con otro grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros, en la que

$\text{T}^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  y  $-\text{NH}-$ ;

$\text{R}^{24}$  representa un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros;

$\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ , y  $\text{R}^{17}$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan un alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros; en la que el grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a ocho miembros representado por  $\text{R}^{24}$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ , y  $\text{R}^{17}$  está opcionalmente sustituido con un alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , un alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , un átomo de halógeno, nitro, un trifluorometilo, un alcoxi  $\text{C}_{1-6}$  carbonilo, un ciano, un cianoalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , un alquiltio  $\text{C}_{1-6}$ , un fenoxi, un acetilo, o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros; y en la que cuando el grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a ocho miembros está sustituido con dos grupos alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , los dos grupos alquilo pueden combinarse juntos para formar una cadena alquileno; y en la que el grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a ocho miembros puede ser un grupo bicíclico condensado con otro grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros; y

$R^{18}$  y  $R^{19}$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan (1) un átomo de hidrógeno, (2) un alquilo  $C_{1-6}$  que está opcionalmente sustituido con un alcoxi  $C_{1-6}$ , un alquiltio  $C_{1-6}$ , o un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros en la que el grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a ocho miembros está opcionalmente sustituido con un alquilo  $C_{1-6}$ , un alcoxi  $C_{1-6}$ , un átomo de halógeno, nitro, un trifluorometilo, un alcoxi  $C_{1-6}$  carbonilo, ciano, un cianoalquilo  $C_{1-6}$ , un alquiltio  $C_{1-6}$ , un fenoxi, un acetilo, o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros, y en la que cuando el grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a ocho miembros está sustituido con dos grupos alquilo  $C_{1-6}$ , los dos grupos alquilo pueden combinarse juntos para formar una cadena alquilenos, o el grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a ocho miembros puede ser un grupo bicíclico condensado con otro grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros, o (3) un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros que está opcionalmente sustituido con un alquilo  $C_{1-6}$ , un alcoxi  $C_{1-6}$ , un átomo de halógeno, nitro, un trifluorometilo, un alcoxi  $C_{1-6}$  carbonilo, ciano, un cianoalquilo  $C_{1-6}$ , un alquiltio  $C_{1-6}$ , un fenoxi, un acetilo, o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros y en la que, cuando el grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a ocho miembros está sustituido con dos grupos alquilo  $C_{1-6}$ , los dos grupos alquilo pueden combinarse juntos para formar una cadena alquilenos, o el grupo carbocíclico o heterocíclico de tres a ocho miembros puede ser un grupo bicíclico condensado con otro grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de tres a ocho miembros;

cada uno de  $X^3$  y  $X^4$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , o

$X^3$  y  $X^4$  junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3-C_4$ ;

cada  $E^3$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -O-, -N( $R^{13}$ )-, -CH<sub>2</sub>- y -S(O)<sub>0-2</sub>;

$J^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -N( $R^{13}$ )-, -CH<sub>2</sub>- y -C(=O)N( $R^{13}$ );

$J^3$  representa -C( $R^{26}$ )( $R^{27}$ )-, en la que

$R^{26}$  y  $R^{27}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un alquilo  $C_{1-4}$ , un alcoxi  $C_{1-4}$  y -N( $R^{12b}$ ), en la que

$R^{12b}$  es un átomo de hidrógeno o a alquilo  $C_{1-4}$ ;

cada V se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en =N- y =C(H)-;

$R^{21}$  y  $R^{23}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -OH, -O-(alquilo  $C_1-C_6$ ) sin sustituir, -O-(alquilo  $C_1-C_6$ ) sustituido, -O-(cicloalquilo) sin sustituir, -O-(cicloalquilo) sustituido, -NH(alquilo  $C_1-C_6$ ) sin sustituir, -NH(alquilo  $C_1-C_6$ ) sustituido, -NH<sub>2</sub>, -SH, -S-(alquilo  $C_1-C_6$ ) sin sustituir, -S-(alquilo  $C_1-C_6$ ) sustituido, alquilo  $C_1-C_6$  sin sustituir y alquilo  $C_1-C_6$  sustituido; o

$R^{21}$  y  $R^{23}$  tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un sistema anular  $C_3-C_7$ , en el que dicho sistema anular está opcionalmente sustituido;

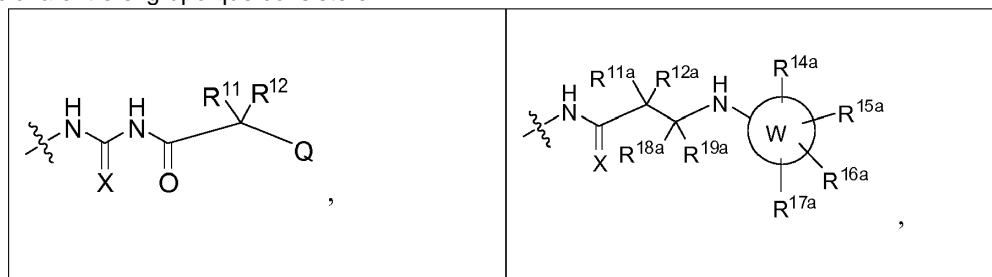
d es 0, 1, 2 o 3;

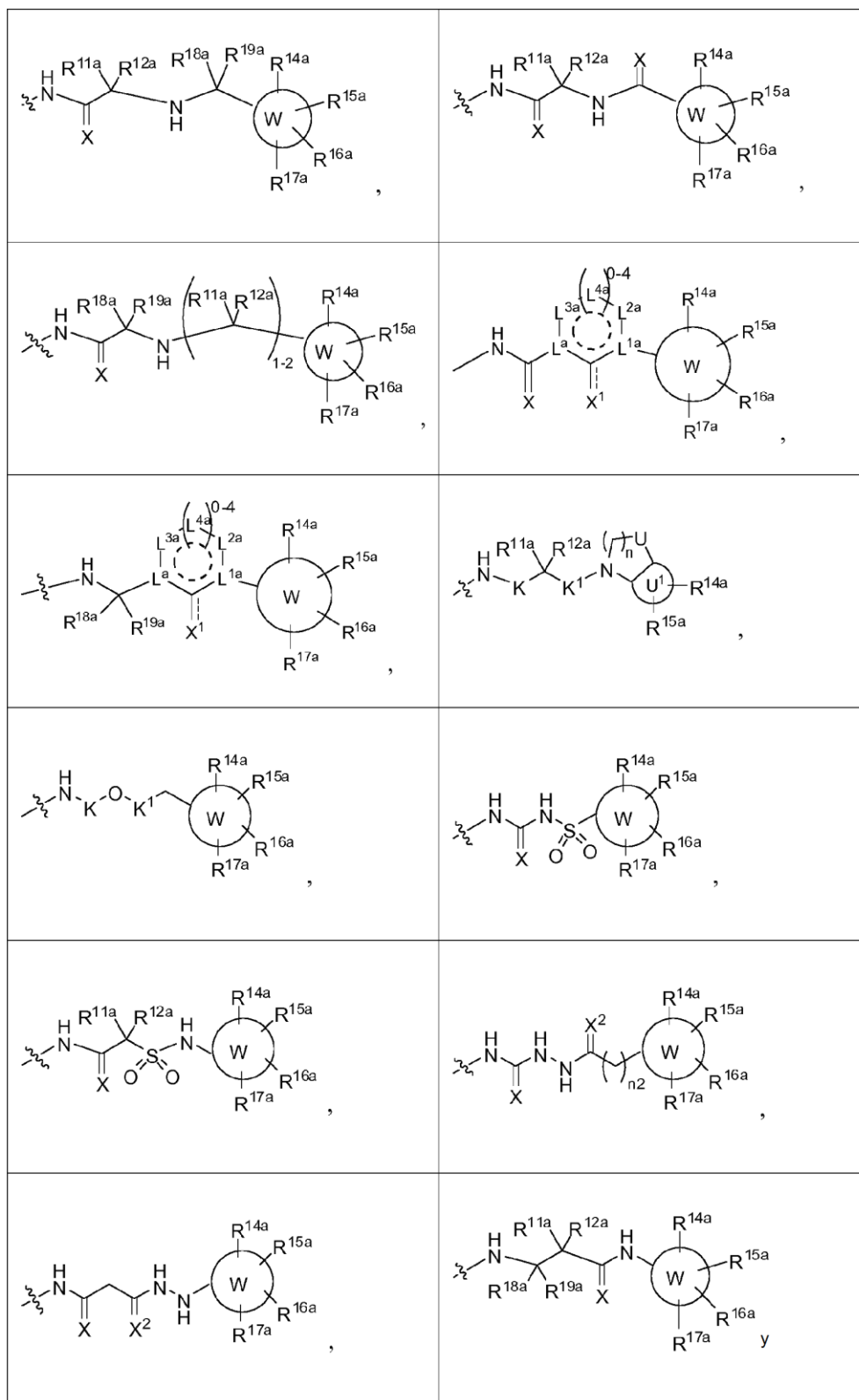
e es 0, 1, 2 o 3; y

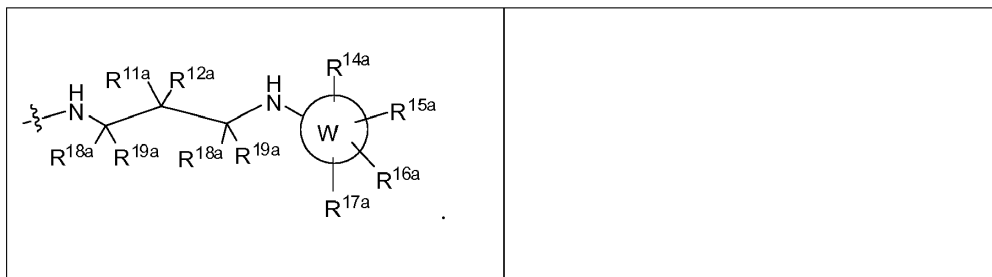
f es 0 o 1.

En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (F),

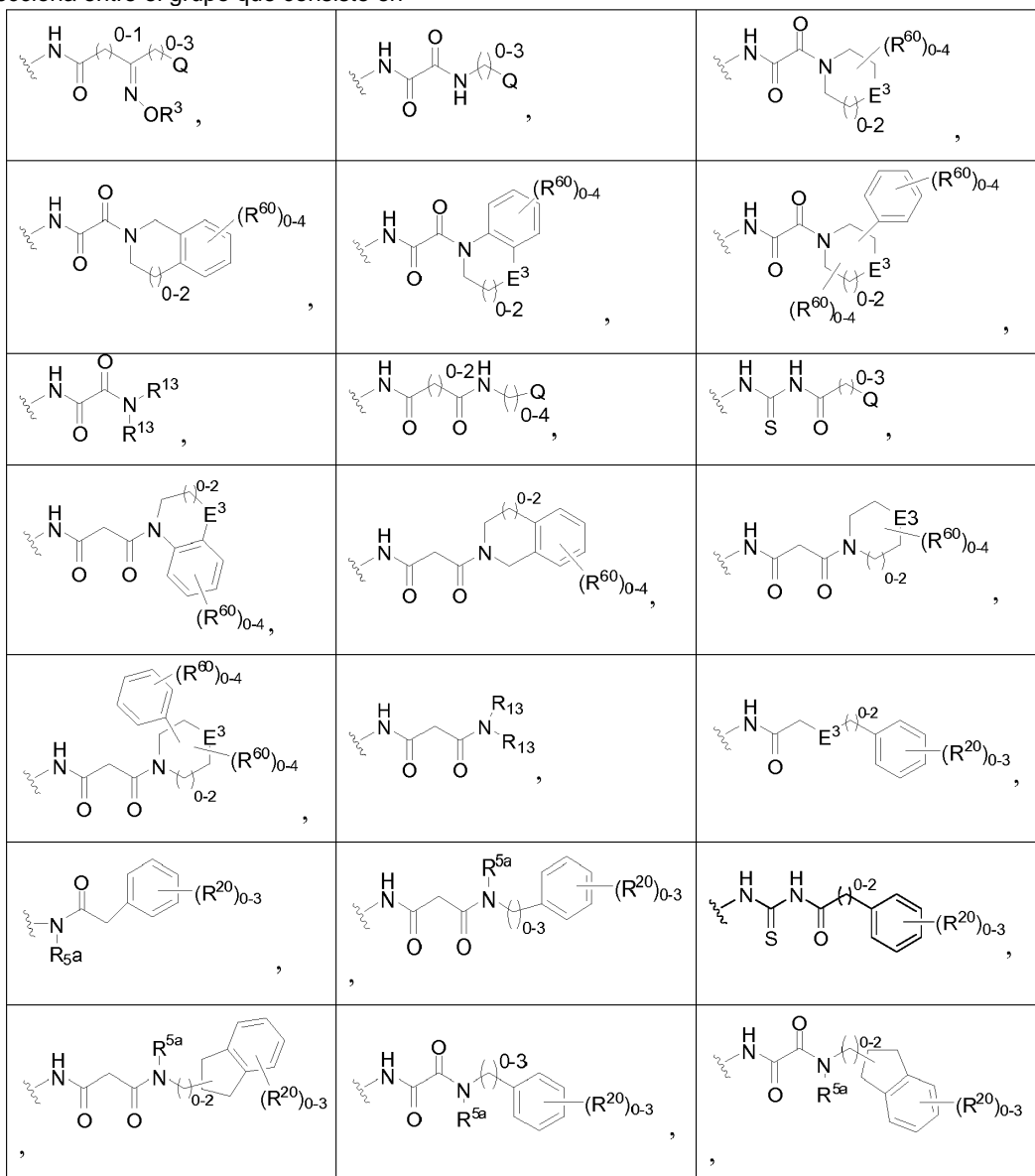
G se selecciona entre el grupo que consiste en

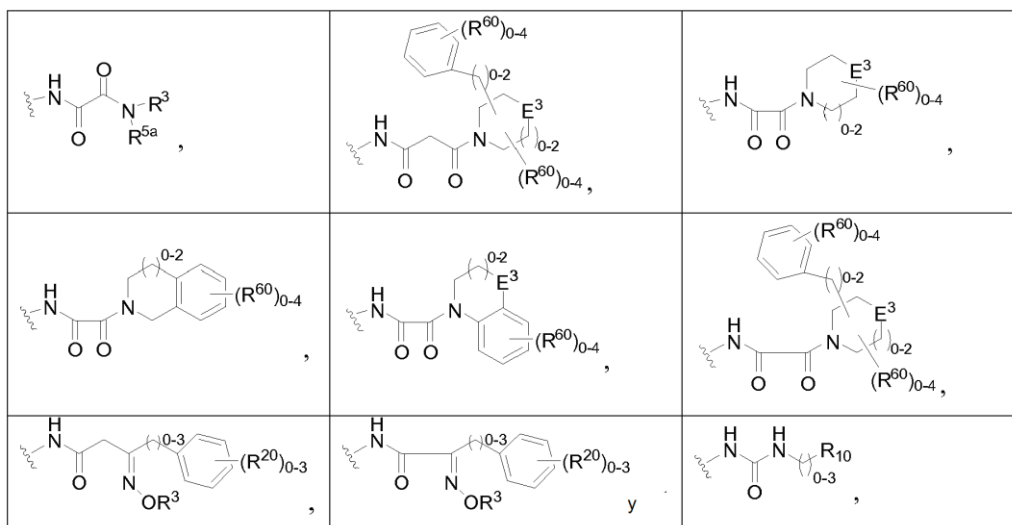






En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (F), G se selecciona entre el grupo que consiste en



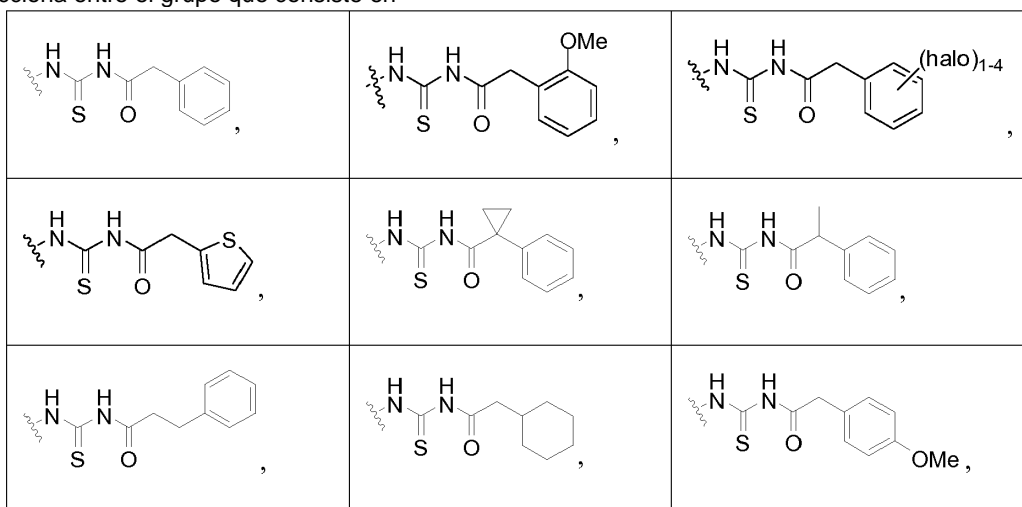


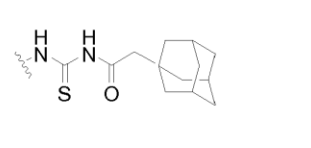
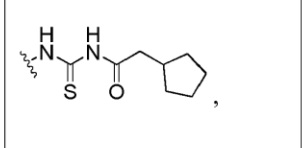
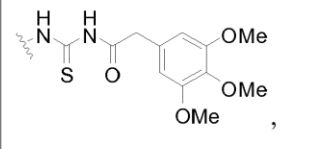
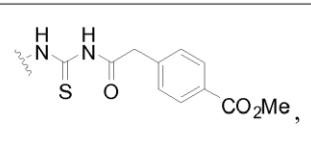
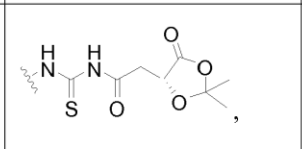
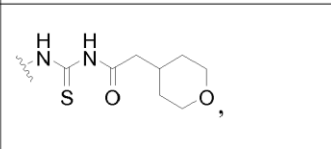
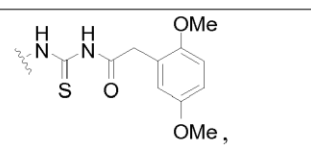
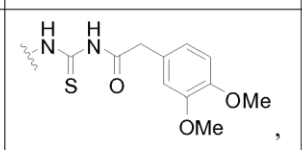
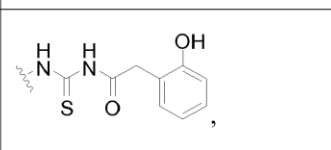
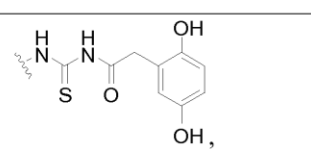
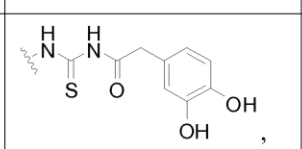
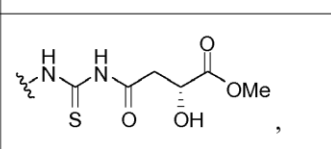
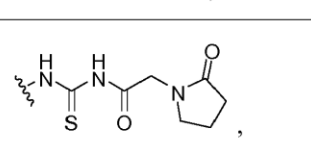
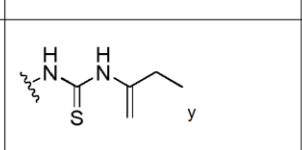
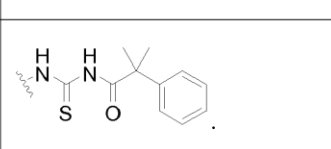
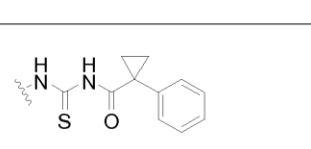
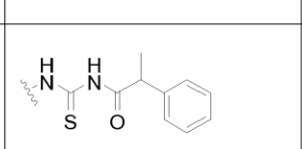
en las que cada metileno en cualquiera de las fórmulas anteriores, distintas de aquellas en un anillo representado, es independientemente opcionalmente sustituido con  $R^{25}$ ;

$R^{5a}$  es -H o un alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ) opcionalmente sustituido;

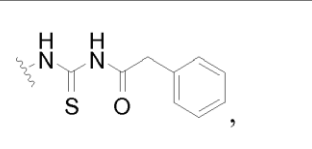
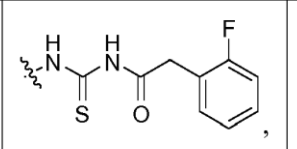
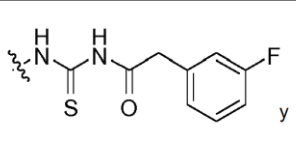
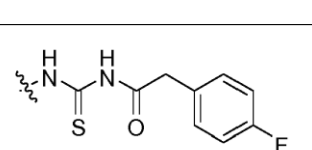
- 5  $R^{10}$  es un azolilo, en las que uno o más átomos de hidrógeno están opcionalmente sustituidos con un resto seleccionado entre el grupo que consiste en un halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alquiltio  $C_{1-4}$ , trihalometilo, nitro, amino opcionalmente independientemente sustituido por uno o dos de alquilo  $C_{1-4}$ , un alcóxicarbonil  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , un alquilcarbonilo  $C_{1-4}$  y un alquilo  $C_{3-5}$  cíclico.

- 10 En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (F), G se selecciona entre el grupo que consiste en



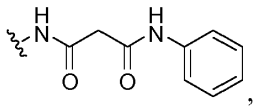
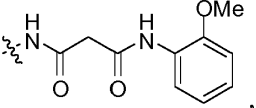
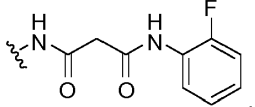
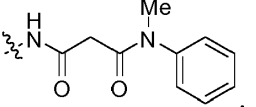
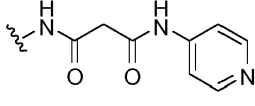
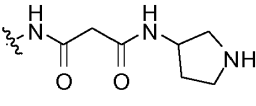
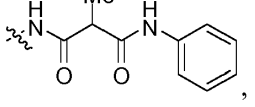
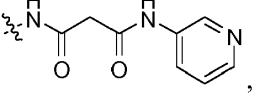
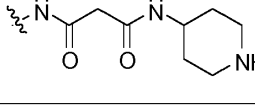
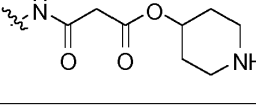
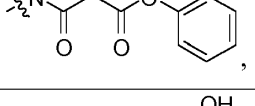
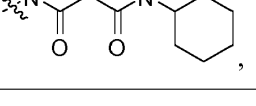
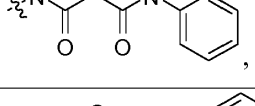
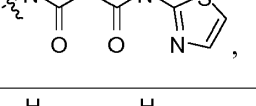
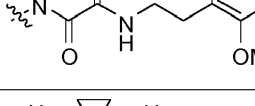
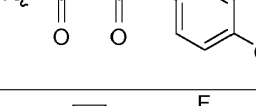
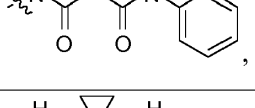
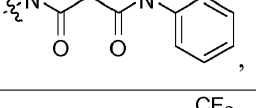
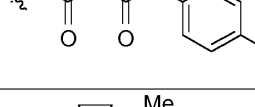
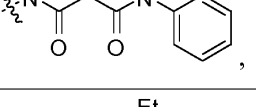
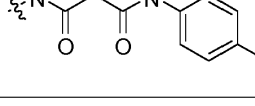
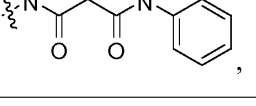
En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (F), G se selecciona entre el grupo que consiste en

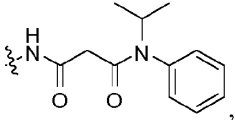
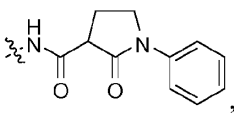
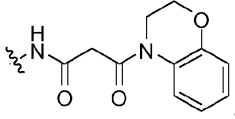
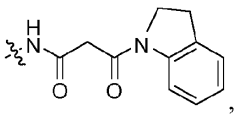
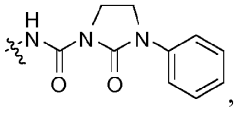
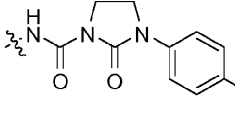
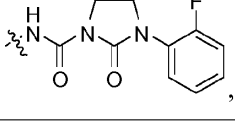
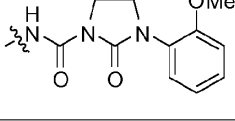
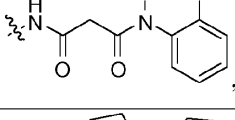
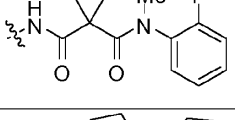
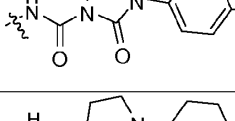
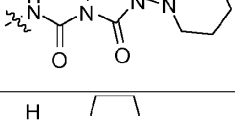
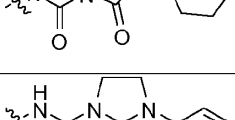
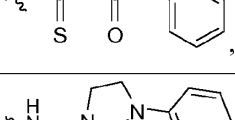
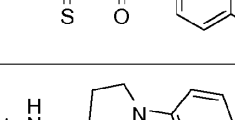
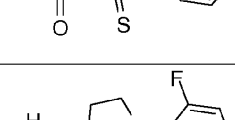
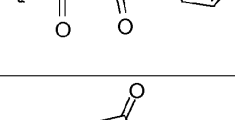
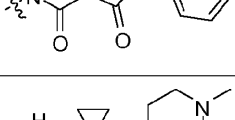
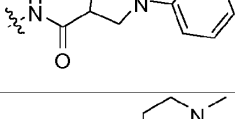
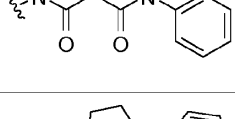
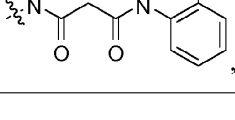
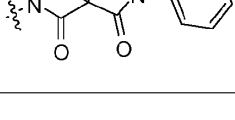
		
		

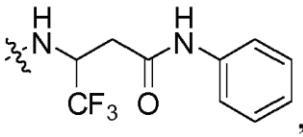
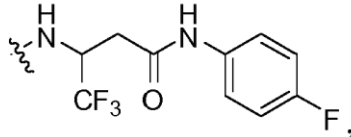
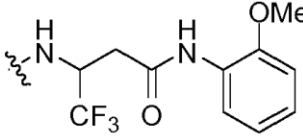
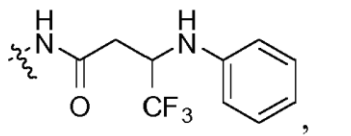
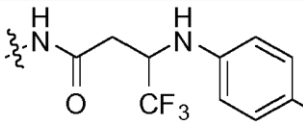
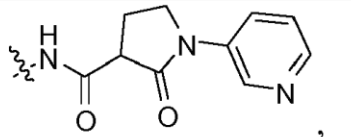
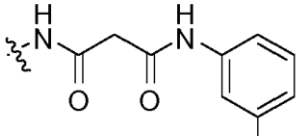
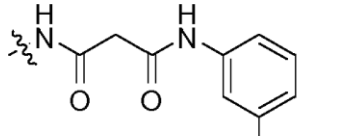
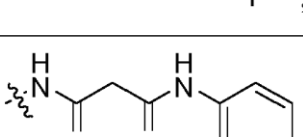
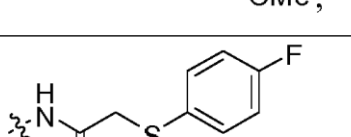
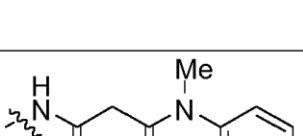
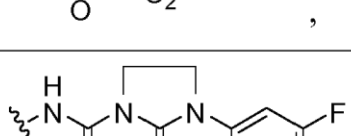
5

En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (F), G se selecciona entre el grupo que consiste en

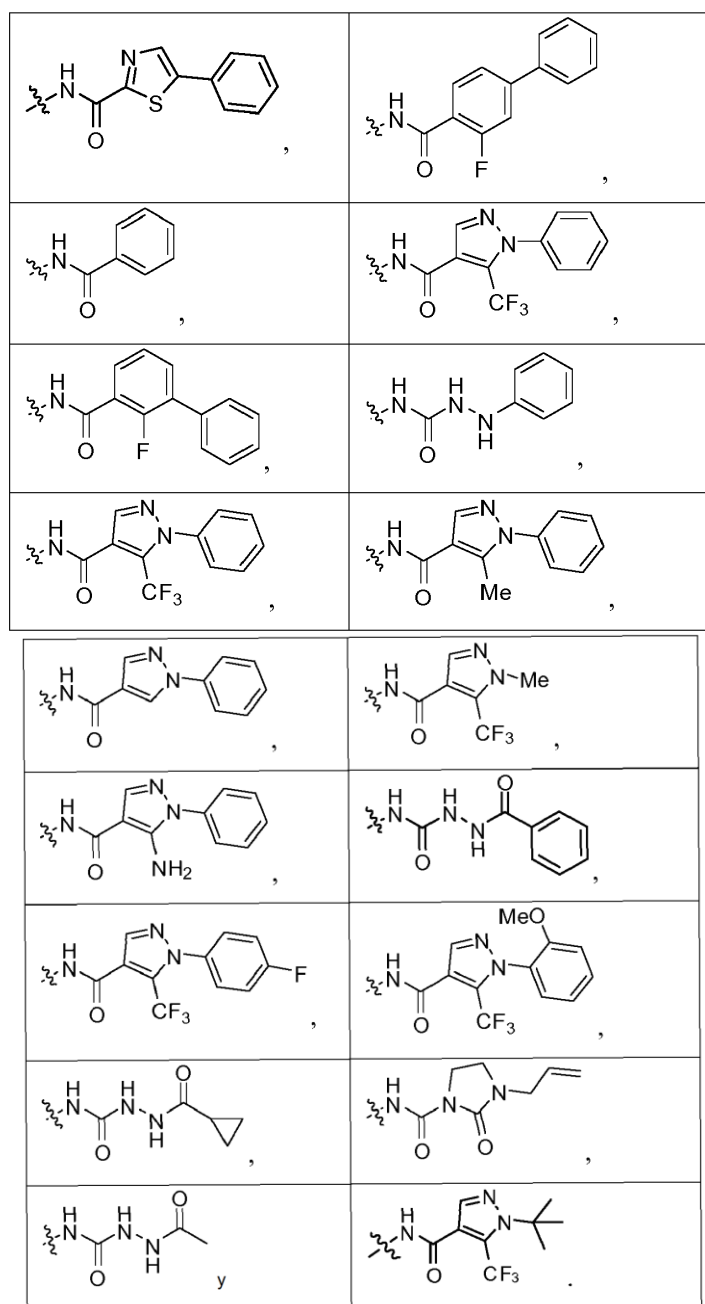


En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (F), G se selecciona entre el grupo que consiste en

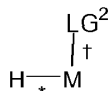


En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (F), 5 G se selecciona entre el grupo que consiste en


En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (F),  
 5  $R^{38}$  es  $-(CH_2)_nNH(CH_2)_mR^{37}$  o  $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$ .

En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un 2 compuesto que tiene la Fórmula (F),  $RG^1$ ,  $RG^2$ - $G^1$  y  $G$  se seleccionan entre las siguientes combinaciones:

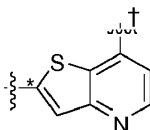
RG <sup>1</sup>	RG <sup>2</sup> —G <sup>1</sup>	G
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		
-NH <sub>2</sub>		



en el que  $LG^2$  es un grupo saliente, \* representa el punto de unión del grupo  $R^{38}$ -D-, y † representa el punto de unión del grupo Z.

5 En un ejemplo de la realización del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (D-1), D es -(arilo) opcionalmente sustituido, -(heterociclilo) opcionalmente sustituido o -(heteroarilo) opcionalmente sustituido, por ejemplo fenilo opcionalmente sustituido o piridinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo piridinilo opcionalmente sustituido).

10 En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (D-1), M es



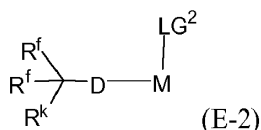
En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (D-1),  $R^{38}$  es alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,  $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$  o  $-(CH_2)_jNR^{36}R^{39}$  en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa de 2 a 6, como alternativa de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2),  $R^{39}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$ ,  $-C(O)-R^Z$ ,  $-C(O)-O-R^Z$ ,  $-SO_2$ -alquilo  $C_1$ - $C_6$ , y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios (por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), F-Moc,  $-CH_2Ph$ ,  $-COCF_3$ ,  $-C(O)-R^Z$  o  $-C(O)O-R^Z$ ) (como alternativa  $R^{39}$  es H o alquilo  $C_1$ - $C_6$ , como alternativa H), y  $R^{36}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nR^{37}$ , y  $-(CH_2)_nOR^{37}$ , como alternativa  $-(CH_2)_nOR^{37}$ , en las que cada n es un número entero seleccionado independientemente que varía de 0 a 6 (como alternativa de 0 a 4, como alternativa de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0),  $R^{37}$  es H, alquilo  $C_1$ - $C_6$  o cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$  (como alternativa H o alquilo  $C_1$ - $C_6$ , como alternativa alquilo  $C_1$ - $C_6$ , como alternativa alquilo  $C_1$ - $C_2$ ) y  $R^Z$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , cicloalquilo  $C_1$ - $C_6$ , heterociclilo  $C_1$ - $C_6$  y arilo (por ejemplo bencilo y heterociclilo  $C_5$ - $C_6$ ).

En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (D-1), D es fenilo o piridinilo (por ejemplo piridinilo),  $R^{38}$  es alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,  $-(CF_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$  o  $-(CH_2)_jNR^{36}R^{39}$  en la que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa de 2 a 6, como alternativa de 2 a 4, como alternativa, 1 o 2),  $R^{39}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$ ,  $-C(O)-R^Z$ ,  $-C(O)-O-R^Z$ ,  $-SO_2$ -alquilo  $C_1$ - $C_6$  (como alternativa H o alquilo  $C_1$ - $C_6$ , como alternativa H), y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios (por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), F-Moc,  $-CH_2Ph$ ,  $-COCF_3$ ,  $-C(O)-R^Z$  o  $-C(O)O-R^Z$ ), (como alternativa  $R^{39}$  es H o alquilo  $C_1$ - $C_6$ , como alternativa H), y  $R^{36}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,  $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nOR^{37}$ ,  $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nR^{37}$ , y  $-(CH_2)_nOR^{37}$ , como alternativa  $-(CH_2)_nOR^{37}$ , en las que cada n es un número entero seleccionado independientemente que varía de 0 a 6 (como alternativa de 0 a 4, como alternativa de 0 a 2, como alternativa 1 o 0, como alternativa 0),  $R^{37}$  es H, alquilo  $C_1$ - $C_6$  o cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$  (como alternativa H o alquilo  $C_1$ - $C_6$ , como alternativa alquilo  $C_1$ - $C_6$ , como alternativa alquilo  $C_1$ - $C_2$ ) y  $R^Z$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , cicloalquilo  $C_1$ - $C_6$ , heterociclilo  $C_1$ - $C_6$  y arilo (por ejemplo bencilo y heterociclilo  $C_5$ - $C_6$ ).

En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (D-1),  $R^{39}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , cicloalquilo  $C_1$ - $C_6$ , -OMe,  $-C(O)$ -alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,  $-C(O)-O$ -alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,  $-SO_2$ -alquilo  $C_1$ - $C_6$ , y un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios.

En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (D-1),  $R^{39}$  es un grupo protector usado para proteger grupos amino secundarios, en la que dicho grupo protector se selecciona entre el grupo que consiste en terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), F-Moc,  $-CH_2Ph$ ,  $-COCF_3$ ,  $-C(O)-R^Z$  y  $-C(O)O-R^Z$ .

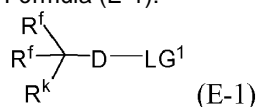
También se desvelan en el presente documento un proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (E-2):



en la que

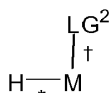
- 5  $R^k$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alqueno  $C_2-C_4$  y alquino  $C_2-C_4$ ; cada  $R^f$  es independientemente -O-alquilo  $C_1-C_7$ , o ambos  $R^f$  tomados junto con el átomo al que están unidos pueden formar un acetal cíclico (un sistema anular de 5 a 8 miembros), o un grupo carbonilo;  $LG^2$  es un grupo saliente; y D y M son como se han definido anteriormente,

10 comprendiendo el proceso hacer reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (E-1):



en la que

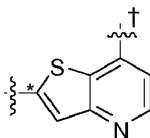
- 15  $LG^1$  es un grupo saliente, con



, en el que, \* representa el punto de unión del grupo  $R^{38}$ -D-, y † representa el punto de unión del grupo Z.

- 20 En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (E-2), D es -(arilo), -(heterociclilo) o -(heteroarilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (E-2), M es



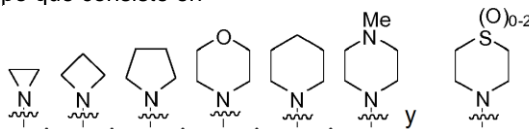
25

En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (E-2),  $LG^1$  y  $LG^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi, triflato, mesilato, tosilato, acetato, trifluoroacetato,  $SO_2Me$ , nosilato y p-nitrofenolato, y similares.

30

En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (E-2), D es fenilo o piridinilo (por ejemplo piridinilo).

- 35 En otro ejemplo de las realizaciones del proceso e intermedios para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (E-2),  $R^{39}$  se selecciona entre el grupo que consiste en



- 40 Algunos compuestos de las fórmulas anteriores pueden prepararse generalmente de acuerdo con los siguientes Esquemas. También se incluyen los tautómeros y solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de las fórmulas anteriores. Se conocen generalmente métodos de solvatación en la técnica. Por consiguiente, los compuestos desvelados en el presente documento pueden estar en forma libre, hidrato o sal, y pueden obtenerse mediante métodos ilustrados por los siguientes esquemas que se muestran a continuación.

En ciertas realizaciones de los procesos proporcionados para preparar compuestos que tienen una fórmula como se



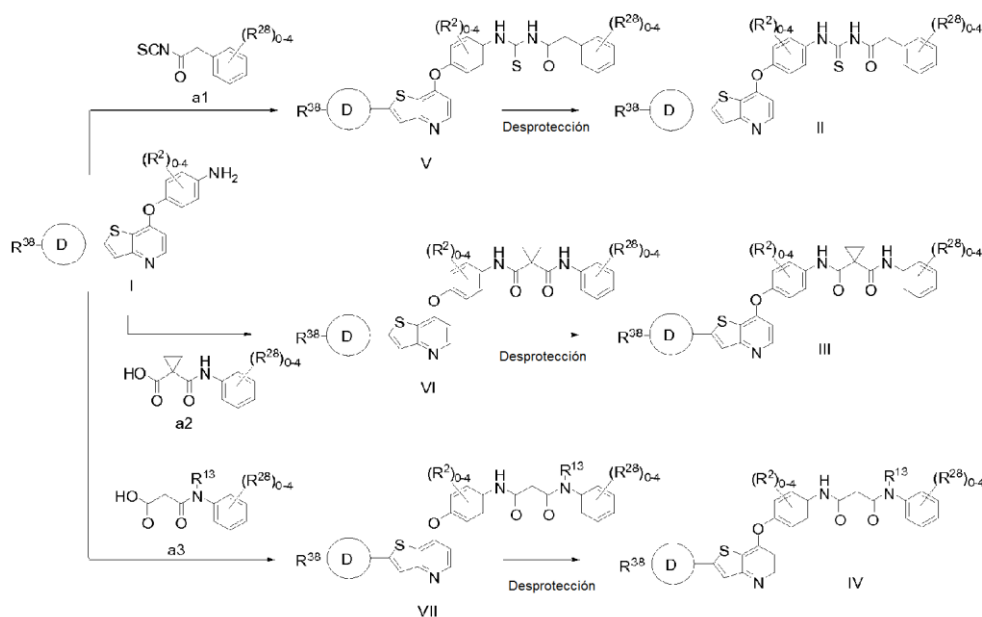
describe en el presente documento, las etapas implicadas en los procesos opcionalmente no incluyen cromatografía, tal como cromatografía en columna.

Los siguientes ejemplos y preparaciones describen la manera y el proceso de preparación y uso de la invención, y son ilustrativos en lugar de limitantes. Ha de apreciarse que puede haber otras realizaciones que estén dentro del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas a la misma. Algunos de los siguientes ejemplos que no se incluyen por las reivindicaciones adjuntas se dan únicamente con fines comparativos.

Los compuestos se nombran usando Chemdraw Ultra versión 10.0 o la versión 8.0.3, que están disponibles a través de [Cambridgesoft.com](http://Cambridgesoft.com), 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140, o se obtienen a partir del mismo.

## Esquemas sintéticos y procedimientos experimentales

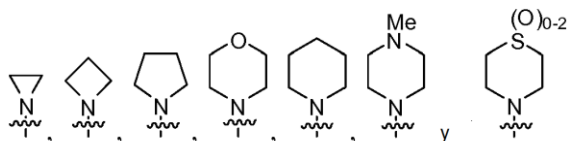
### Esquema A



15 en el que

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;  
cada R<sup>28</sup> se selecciona independientemente entre R<sup>20</sup>, R<sup>14a</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>16a</sup> y R<sup>17a</sup> (como alternativa halo, ciano, CF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);  
R<sup>38</sup> es por ejemplo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sup>39</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>36</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>36</sup>R<sup>39</sup>, en el que j es un número entero de 0 a 4 (como alternativa de 1 a 4, como alternativa 1 o 2, como alternativa 1), n es un número entero de 0 a 6 (como alternativa de 2 a 6, como alternativa de 2 a 4, como alternativa aún, 2), R<sup>39</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NMe<sub>2</sub>, -NHMe, NEt<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, terc-butoxicarbonilo (Boc), F-Moc, benciloxicarbonilo (Cbz), -COCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph, -C(O)-R<sup>2</sup>, -C(O)O-R<sup>2</sup> u otros grupos protectores usados para proteger grupos amino secundarios (pueden encontrarse ejemplos de dichos grupos protectores, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis" T. W. Greene, Wiley, NY). Como alternativa, R<sup>39</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)-R<sup>2</sup> y -C(O)-O-R<sup>2</sup>, como alternativa H, y R<sup>36</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OR<sup>37</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>CN(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>37</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>37</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>A<sup>4</sup>R<sup>37</sup>, (como alternativa (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>A<sup>4</sup>R<sup>37</sup>), en el que n es un número entero que varía de 0 a 6 (como alternativa de 0 a 4, como alternativa de 0 a 2, como alternativa 1 o 0), i es un número entero que varía de 2 a 6, R<sup>37</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (como alternativa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), A<sup>4</sup> es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH o N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido) (como alternativa O, S o N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), y R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y arilo (por ejemplo bencilo y heterociclilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>); con la condición de que si R<sup>39</sup> es H entonces no se requiera desprotección.

En un ejemplo,  $R^{39}$  es un resto cíclico seleccionado entre las estructuras que se indican a continuación:

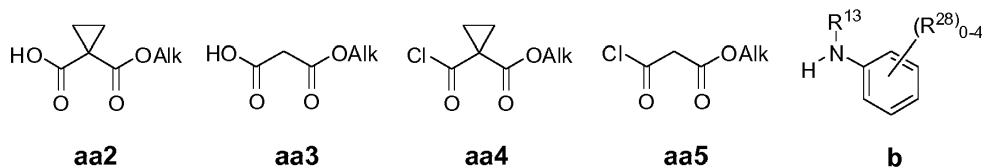


- 5 Los compuestos de la primera realización (ilustrados en el esquema A como las entidades químicas II, III y IV) se prepararon a partir de los derivados anilino Boc-protectados I en dos etapas de acuerdo con el esquema A. Por lo tanto, los compuestos I que reaccionan con isotiocianatos de 2-arilacetilo sustituidos (a1) en una diversidad de disolventes tales como THF, acetona, tolueno, DCM,  $\text{CHCl}_3$ , MeCN, DMF, DMSO, alcoholes (MeOH, EtOH, iso-PrOH etc.) (por ejemplo en THF), o en mezclas de los disolventes enumerados (por ejemplo, tolueno - EtOH, THF-acetona, IPA-MeCN) (por ejemplo en tolueno-EtOH o en IPA-MeCN) en el intervalo de temperatura de  $-10^\circ\text{C}$  a  $+120^\circ\text{C}$  (por ejemplo  $15-100^\circ\text{C}$ ), seguido de desprotección del grupo protector Boc en el intermedio V, se convierten en los inhibidores de la cinasa II [documentos WO 2006/019264 A1, US 2006/0287343 A1].

- La desprotección Boc se realiza en medios ácidos tales como TFA, AcOH, TFA/DCM, HCl/DCM, HCl/dioxano, AcOH/HCl, AcOH/HCl/ $\text{H}_2\text{O}$  y similares (por ejemplo en TFA, HCl/dioxano, AcOH/HCl o AcOH/HCl/ $\text{H}_2\text{O}$ ).

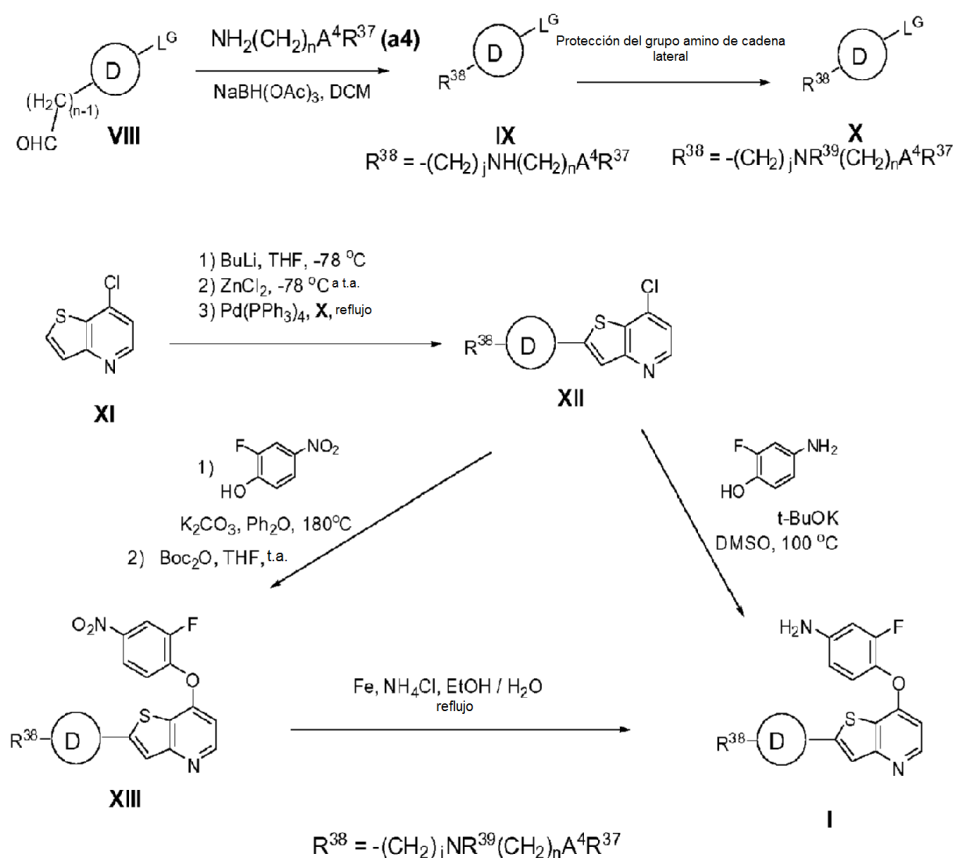
- Los mismos compuestos I que reaccionan con ácidos 1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílicos sustituidos (a2) o con ácidos 3-oxo-3-(fenilamino)propanoicos sustituidos (a3), seguido de desprotección de los grupos protectores Boc de los intermedios VI y VII, se convierten en los inhibidores de cinasa III y IV [documento US 2007/0004675 A1].
- 20 Las reacciones se realizaron en disolventes apróticos tales como DMF, THF, DMSO, piridina (etc.) (por ejemplo en DMF), a temperatura ambiente en presencia de reactivos de acoplamiento amida conocidos en la técnica (EDC, HATU, HBTU, BOP, DCC, DIC, CIP, PyBOP, HNTU, AOP, PPAA, PFTU, etc.) (por ejemplo EDC y HATU) y aminas terciarias (por ejemplo,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DIPEA, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, DMAP, N,N-dimetilanilina, N,N-di-etilanilina, DBU, DABCO, etc.) (por ejemplo DIPEA). La desprotección Boc se realiza de la misma manera que en el caso de
- 25 compuestos II - en medios ácidos tales como TFA, AcOH, TFA/DCM, HCl/DCM, HCl/dioxano, AcOH/HCl, AcOH/HCl/ $\text{H}_2\text{O}$  y similares.

- Para un experto en la técnica, debe entenderse que los compuestos III y IV pueden prepararse mediante una manera ligeramente diferente de los compuestos I usando derivados de malonato tales como aa2, aa3, aa4, y aa5, y anilinas b como componentes básicos sintéticos. También debe entenderse que las síntesis alternativas implicarán la hidrólisis de las funcionalidades de éster alquílico, así como las etapas de desprotección Boc.



Alk preferidos = Me, Et, iso-Pr, *terc*-Bu, bencilo, etc.

Esquema B



$\text{L}^G$  es un grupo saliente, preferiblemente pero sin limitación, halo, triflato, mesilato,  $-\text{SO}_2\text{Me}$ ;

$\text{R}^{39}$  es preferiblemente  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{COCF}_3$ ,  $-\text{COCH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{OC(O)OMe}$ ,  $-\text{OC(O)O-}t\text{-Bu}$  o  $-\text{OC(O)CH}_2\text{Ph}$ ;

$\text{A}^4$  es preferiblemente O, S, SO,  $\text{SO}_2$  o N(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ); y

$\text{R}^{37}$  es preferiblemente H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ , en el que alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  está opcionalmente sustituido;

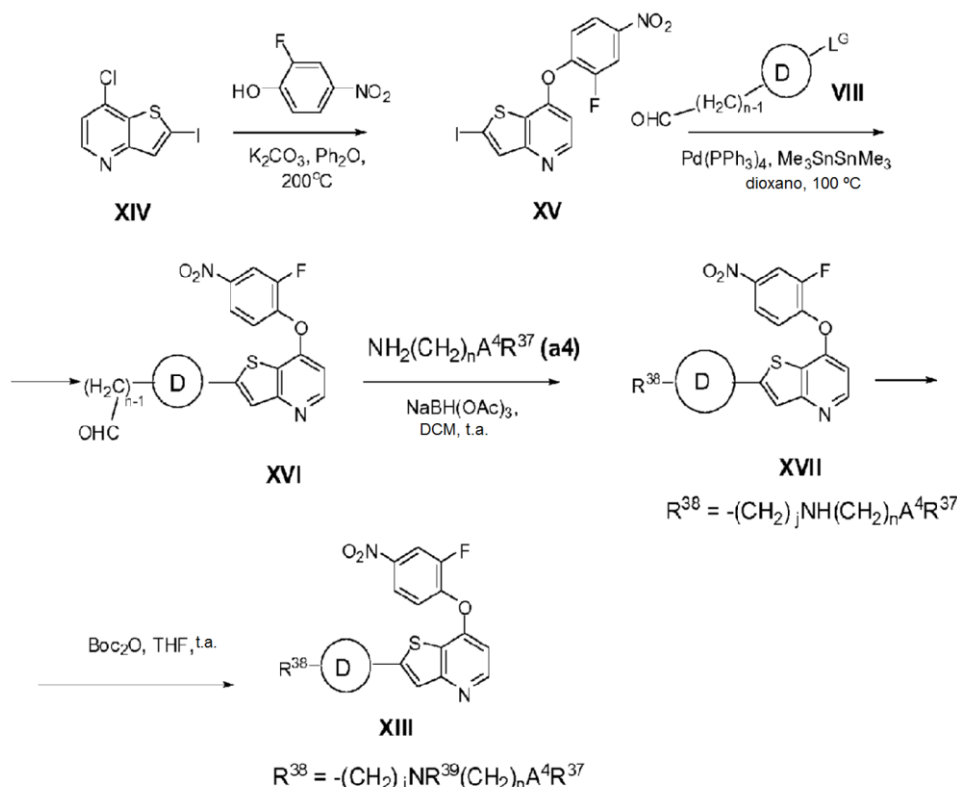
Los derivados anilino protegidos I se prepararon de acuerdo con el Esquema general B. Una diversidad de aldehídos aromáticos y heteroaromáticos VIII se sometieron a aminación reductora mediante reacción con aminas primarias a4. El procedimiento se realiza en condiciones convencionales (Abdel-Magid A.F. y col., J. Org. Chem., 1996, 61, 3849-3862), a temperaturas entre  $-20$  y  $+60$   $^\circ\text{C}$  en presencia de agentes borohidruro tales como  $\text{NaBH(OAc)}_3$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{NaBH}_4$ , en disolventes tales como DCE, DCM, AcOH o THF (o mezclas de los mismos). Los productos de aminación reductora IX se desprotegen después mediante una diversidad de grupos protectores conocidos en la técnica (por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis" T. W. Greene, Wiley, NY); para formar los compuestos X. Los ejemplos de grupos protectores incluyen, pero sin limitación, acetil-, trifluoroacetil-, benzoil-, *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo, etc.

El acoplamiento de los componentes básicos X a la estructura de tienopiridina se consigue en condiciones de reacción de Negishi (Scott R.W., y col., Org. process Research & Development, 2006, 10, 296-303; Ragan J.A., y col., Org. process Research & Development, 2003, 7, 676-683). Por lo tanto, la metalación de 7-clorotieno[3,2-b]piridina (XI) (Klemm, L. H. y col. J. Heterocyclic Chem., 22, 1985, 1249-1252) usando reactivos, tales como *n*-BuLi, *sec*-BuLi LDA y similares, en el intervalo de temperatura de  $-78$   $^\circ\text{C}$  a  $15$   $^\circ\text{C}$ , por ejemplo de  $-15$  a  $-5$   $^\circ\text{C}$ , seguido de la transmetalación con cloruro de cinc con un acoplamiento posterior a compuestos X en presencia de un catalizador de metal de transición en el intervalo de temperatura de  $25$  a  $150$   $^\circ\text{C}$ , por ejemplo de  $60$  a  $90$   $^\circ\text{C}$ , forma los cloruros XII. Las reacciones se realizan en disolventes apróticos tales como éter, THF, dioxano, benceno, tolueno, xilenos, hexano, heptano. Las reacciones de acoplamiento alternativas incluyen, pero sin limitación, reacciones de Suzuki y Stille. En estos casos, puede usarse 7-cloro-2-yodotieno[3,2-b]piridina (XIV, esquema C) (o su análogo de bromo 7-cloro-2-bromotieno[3,2-b]piridina).

Los compuestos XII conducen a los compuestos I directamente reemplazando el átomo de cloro en XII por 4-amino-2-fluorofenol a temperaturas elevadas de 60 a 200 °C, por ejemplo de 80 a 120 °C) en disolventes tales como DMF, DMA, DMSO, difenil éter, mono- y diclorobencenos, xilenos, etc. en presencia de bases, tales como NaH, NaHCO<sub>3</sub>, NaHMDS, KH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *tert*-BuOK, etc., o a través de los compuestos nitro intermedios XIII. Los compuestos nitro XIII se obtienen, por ejemplo, reemplazando el átomo de cloro en XII con 2-fluoro-4-nitrofenol. La reacción avanza a temperaturas elevadas (100-200 °C) en disolventes tales como DMF, DMA, DMSO, difenil éter, etc., en presencia de bases, tales como KH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, *tert*-BuOK, etc. La reducción del grupo nitro en XIII se consigue usando procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Los ejemplos de dichos procedimientos incluyen, pero sin limitación, hidrogenación catalítica, cloruro de hierro-amonio, cloruro de cinc - amonio, cloruro de níquel-borohidruro sódico, etc. en disolventes orgánicos (alcoholes, AcOEt, DMA, DMF) o soluciones acuosas o mezclas MeOH/agua, EtOH/agua o similares.

Una manera alternativa de preparación de los compuestos nitro XIII se muestra en el Esquema C. Por lo tanto, 7-cloro-2-yodotieno[3,2-b]piridina (XIV) (Ragan J. A. y col., Organic Process Research and Development 2003, 7, 676-683) se hace reaccionar con 2-fluoro-4-nitrofenol (120-200 °C) en disolventes tales como DMF, DMA, DMSO, difenil éter, etc. en presencia de bases, tales como KH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, *tert*-BuOK, etc., para formar 7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-yodotieno[3,2-b]piridina (XV). Este material experimenta una reacción de acoplamiento de Stille (por ejemplo, Zhang N., y col.; J. Org. Chem., 2001, 66, 1500-1502 o referencias en el mismo) con una diversidad de aldehídos VIII, para formar los nitro aldehídos XVI. Los nitro aldehídos XVI experimentan aminación reductora mediante reacción con aminos primarias a4, para formar los productos de aminación reductora XVII. El procedimiento se realiza en condiciones convencionales (Abdel-Magid A.F. y col., J. Org. Chem., 1996, 61, 3849-3862), a temperaturas entre -20 y +60 °C en presencia de agentes borohidruro tales como NaBH(OAc)<sub>3</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN, NaBH<sub>4</sub>, en disolventes tales como DCE, DCM, AcOH o THF (o mezclas de los mismos). Los productos de aminación reductora XVII después se desprotegen mediante una diversidad de grupos protectores conocidos en la técnica (por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis" T. W. Greene, Wiley, NY) para formar los compuestos XIII. Los grupos protectores incluyen, pero sin limitación, acetil-, trifluoroacetil-, benzoil-, *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonil (Cbz), etc.

Esquema C



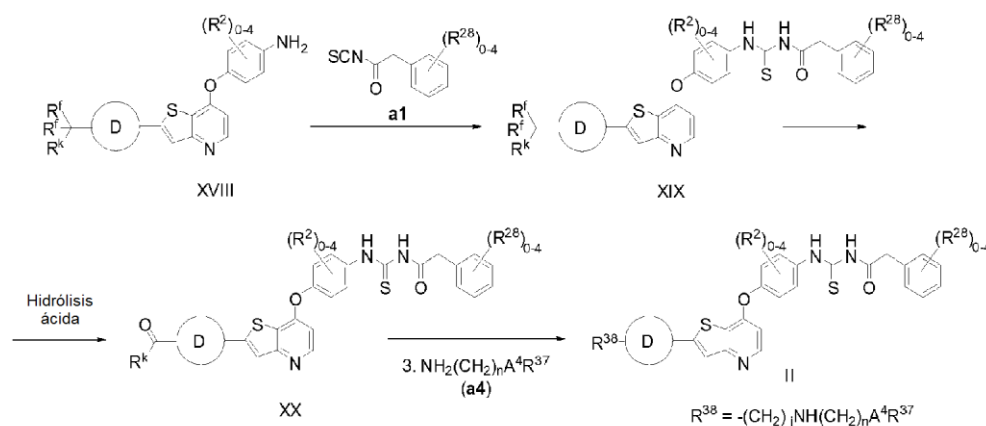
30

Los inhibidores de cinasa heterocíclicos II [documentos WO 2006/019264 A1, US 2006/0287343 A1] también

pueden prepararse a partir de los compuestos anilino XVIII a través de una secuencia de reacción de tres etapas mostrada en el esquema D.

- Por lo tanto, los compuestos XVIII que reaccionan con isotiocianatos de 2-arylacetilo sustituidos (a1) en una diversidad de disolventes tales como THF, acetona, tolueno, DCM,  $\text{CHCl}_3$ , MeCN, DMF, DMSO, alcoholes (MeOH, EtOH, iso-PrOH etc.) (por ejemplo en THF), o en la mezclas de los disolventes enumerados (por ejemplo, tolueno - EtOH, THF-acetona, IPA-MeCN) (por ejemplo en tolueno-EtOH o en IPA-MeCN) en el intervalo de temperatura de -10 °C a +120 °C, se convierten en los compuestos XIX. La desprotección del grupo carbonilo protegido en XIX produce los compuestos XX; esto se realiza, por ejemplo, en medios ácidos acuosos, tales como AcOH/agua, TFA/agua, TFA/acetona/agua, HCl/acetona/agua, HCl/THF/agua HCl/dioxano/agua y similares. Los compuestos XX experimentan aminación reductora mediante reacción con aminas primarias a4. El procedimiento se realiza en condiciones convencionales (Abdel-Magid A.F. y col., J.Org. Chem., 1996, 61, 3849-3862), a temperaturas entre -20 y +60 °C en presencia de agentes borohidruro, tales como  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{NaBH}_4$ , en disolventes tales como DCE, DCM, AcOH o THF (o mezclas de los mismos).

Esquema D

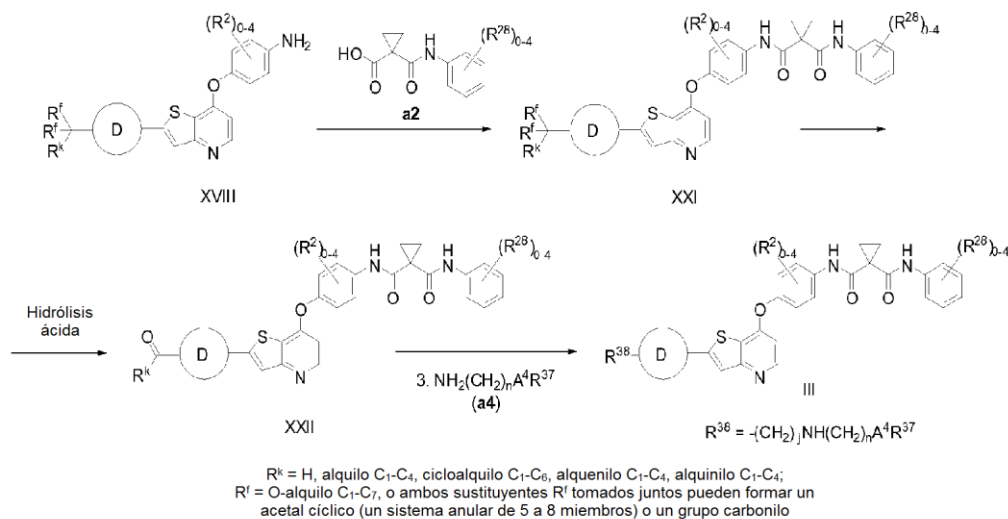


$\text{R}^k = \text{H}$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , cicloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alqueno  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alquino  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;  
 $\text{R}^f = \text{O}$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_7$ , o ambos sustituyentes  $\text{R}^f$  tomados juntos pueden formar un acetal cíclico (un sistema anular de 5 a 8 miembros) o un grupo carbonilo

15

- De forma análoga a los inhibidores de cinasa heterocíclicos II, los inhibidores de cinasa III y IV [documento US 2007/0004675 A1] pueden prepararse a partir de los compuestos anilino XVIII. Estas transformaciones se muestran en los esquemas E y F. Por lo tanto, las anilinas XVIII que reaccionan con una diversidad de ácidos 1-(arilcarbamoil)ciclopropanocarboxílicos sustituidos (a2, esquema E) o con una diversidad de ácidos 3-oxo-3-(arilamino)propanoicos sustituidos (a3, esquema F), forman los compuestos XXI y XXIII, respectivamente.

## Esquema E

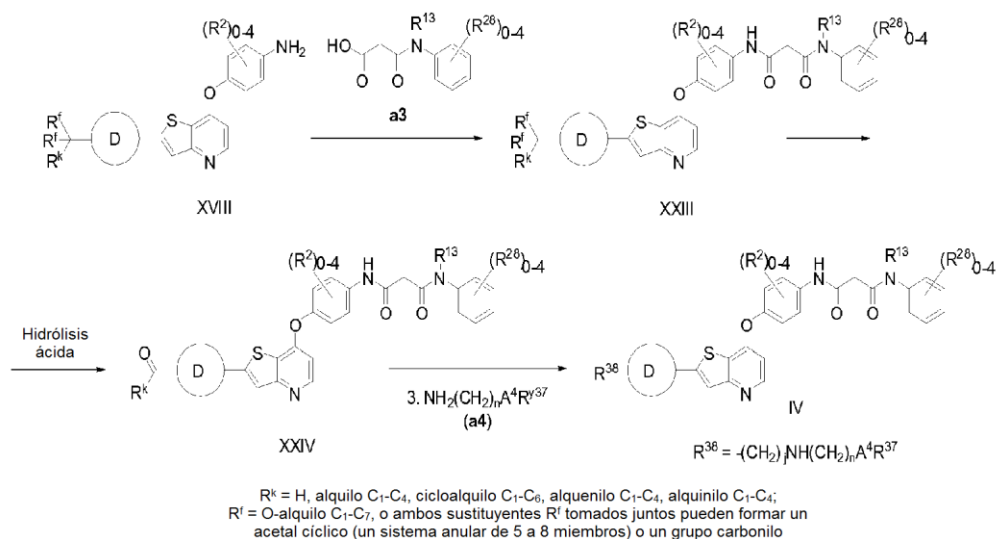


Las reacciones, por ejemplo, se realizan en disolventes apróticos tales como DMF, THF, DMSO, piridina (etc.), a temperatura ambiente en presencia de reactivos de acoplamiento amida conocidos en la técnica (EDC, HATU, HBTU, BOP, DCC, DIC, CIP, PyBOP, HNTU, AOP, PPAA, PFTU, etc.) y aminas terciarias (por ejemplo, Et<sub>3</sub>N, DIPEA, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, DMAP, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, etc.). La desprotección de los grupos carbonilo protegidos en XXI y XXIII produce los compuestos XXII (esquema E) y XXIV (esquema F). De forma análoga a la desprotección de XIX (esquema D), esto se realiza, por ejemplo, en medios ácidos acuosos: AcOH/agua, TFA/agua, TFA/acetona/agua, HCl/acetona/agua, HCl/THF/agua HCl/dioxano/agua y similares.

10

Los compuestos XXII (esquema E) y XXIV (esquema F) experimentan aminación reductora mediante reacción con aminas primarias a4. El procedimiento se realiza en condiciones convencionales (Abdel-Magid A.F. y col., J.Org. Chem., 1996, 61, 3849-3862), a temperaturas entre -20 y +60 °C en presencia de agentes borohidruro tales como NaBH(OAc)<sub>3</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN, NaBH<sub>4</sub>, en disolventes tales como DCE, DCM, AcOH o THF (o mezclas de los mismos).

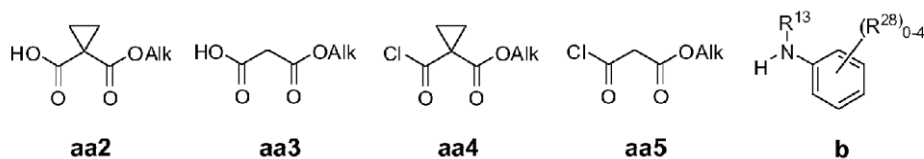
## Esquema F



15

Para un experto en la técnica, debe entenderse que los compuestos III y IV también pueden prepararse a partir de los compuestos XVIII usando derivados de malonato tales como aa2, aa3, aa4 y aa5, y las anilinas b como componentes básicos sintéticos. También debe entenderse que las síntesis alternativas implicarán la hidrólisis de las funcionalidades de éster alquílico y los grupos protectores acetal.

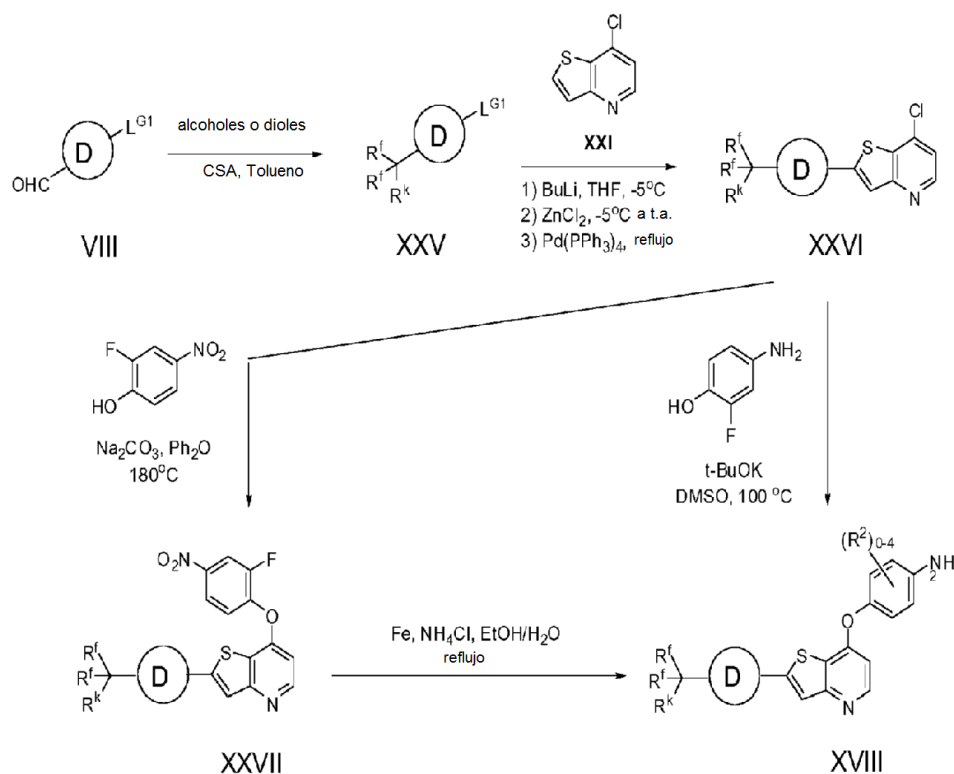
20



Alk preferidos = Me, Et, iso-Pr, *terc*-Bu, bencilo, etc.

- 5 Los derivados anilino protegidos XVIII pueden prepararse de acuerdo con el esquema general G. Una diversidad de aldehídos aromáticos y heteroaromáticos VIII experimentan reacciones con alcoholes para formar las especies protegidas XXV (por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis" T. W. Greene, Wiley, NY). Las reacciones se realizan en condiciones anhidras en disolventes tales como tolueno, benceno,  $\text{CHCl}_3$ , a reflujo en presencia de ácidos, tales como PTSA, CSA y similares. También puede usarse Amberlyst o Dowex 50 para tal fin. La retirada
- 10 azeotrópica del agua facilita las reacciones.

Esquema G



$\text{R}^k = \text{H}$ , alquilo C1-C4, cicloalquilo C1-C6, alquienilo C1-C4, alquinilo C1-C4;  
 $\text{R}^l = \text{O}$ -alquilo C1-C7, o ambos sustituyentes  $\text{R}^l$  tomados juntos pueden formar un acetal cíclico (un sistema anular de 5 a 8 miembros) o un grupo carbonilo

- El acoplamiento de los componentes básicos XXV a la estructura de tienopiridina se consigue en condiciones de
- 15 reacción de Negishi (Scott R.W., y col., Org. process Research & Development, 2006, 10, 296-303; Ragan J.A., y col., Org. process Research & Development, 2003, 7, 676-683). Por lo tanto, la metalación de 7-clorotieno[3,2-b]piridina (XI) (Klemm, L. H. y col. J. Heterocyclic Chem., 22, 1985, 1249-1252) usando reactivos tales como *n*-BuLi, sec-BuLi, LDA y similares, en el intervalo de temperatura de  $-78^\circ\text{C}$  a  $15^\circ\text{C}$ , seguido de la transmetalación con
- 20 cloruro de cinc con un acoplamiento posterior a los compuestos XXV en presencia de un catalizador de metal de transición en el intervalo de temperatura de 25 a  $150^\circ\text{C}$  (por ejemplo de 60 a  $90^\circ\text{C}$ ), forma los cloruros XXVI. Las reacciones se realizan en disolventes apróticos tales como éter, THF, dioxano, benceno, tolueno, xilenos, hexano,

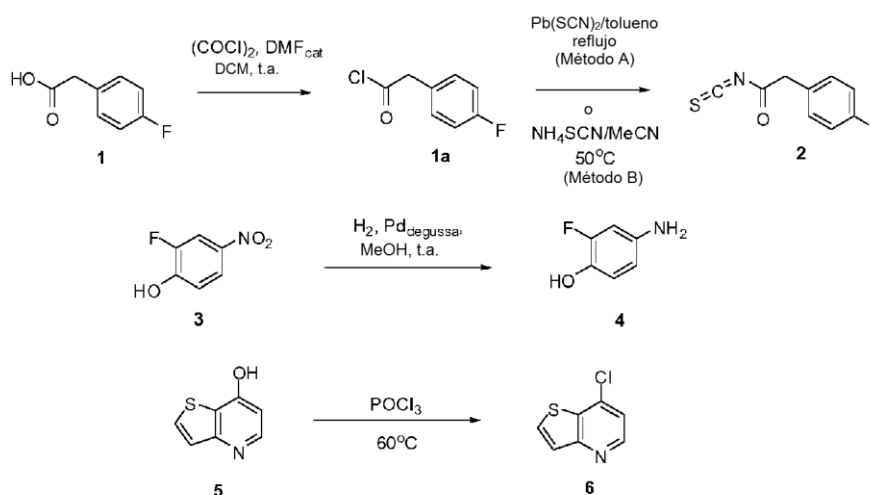


heptano. Las realizaciones de acoplamiento alternativas incluyen reacciones de Suzuki y Stille. En estos casos, puede usarse 7-cloro-2-yodotieno[3,2-*b*]piridina (XIV, Esquema C) (o su análogo bromo 7-cloro-2-bromotieno[3,2-*b*]piridina).

- 5 Los compuestos XXVI pueden conducir a los compuestos XVIII reemplazando directamente el átomo de cloro en XXVI por 4-amino-2-fluorofenol a temperaturas elevadas (90-180 °C) (por ejemplo 80 a 110 °C) en disolventes tales como DMF, DMA, DMSO, difenil éter, etc. en presencia de bases, tales como KH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, NaHMDS, *tert*-BuOK, etc., o a través de los compuestos nitro intermedios XXVII. Los compuestos nitro XXVII pueden obtenerse reemplazando el átomo de cloro en XXVI con 2-fluoro-4-nitrofenol. La reacción avanza a
- 10 temperaturas elevadas (120-200 °C) en disolventes tales como DMF, DMA, DMSO, difenil éter, etc. en presencia de bases, tales como KH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, *tert*-BuOK etc. La reducción del grupo nitro en XVIII puede conseguirse usando procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Los ejemplos de dichos procedimientos incluyen cloruro de hierro-amonio, cloruro de cinc-amonio, cloruro de níquel-hidruro sódico, etc. en soluciones acuosas o mezclas MeOH/agua, EtOH/agua, o similares, así como la hidrogenación catalítica.

## 15 INTERMEDIOS Y EJEMPLOS

Esquema 1



### Isotiocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo (**2**)

- 20 Método A (Para el Método B, véase el esquema 20)

A una solución de ácido 4-fluorofenilacético (**1**) (25 g, 162 mmol) en DCM (75 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (28,4 ml, 324 mmol) y 3-4 gotas de DMF. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h - 2 h y se concentró para producir

25 cloruro de 2-(4-fluorofenil)acetilo (**1a**) (aceite de color amarillo) que se disolvió de nuevo en tolueno (100 ml). A esta solución se le añadió tiocianato de plomo (II) (55,0 g, 170 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h - 2 h, se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se aplicó sobre un lecho de gel de sílice (20 cm) y se eluyó con EtOAc/hexanos (1/9), para proporcionar después de la evaporación de los disolventes el compuesto del título **2** (31 g, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS (m/z): 228,1 (M+H+MeOH). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 7,26-7,22 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 2H), 3,84 (s, 2H).

30

### 4-Amino-2-fluorofenol (**4**)

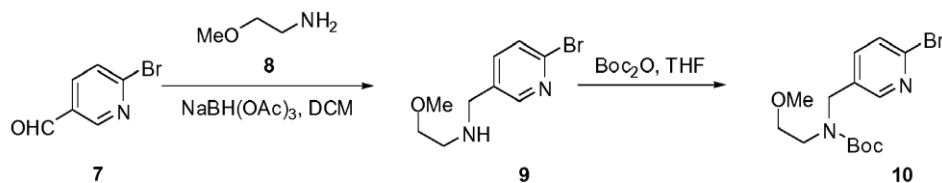
A una solución desgasificada de 4-nitro-2-fluorofenol (**3**) (16 g, 102 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió paladio sobre carbón (10 %) tipo Degussa (3,0 g, 2,82 mmol). La mezcla se agitó a t.a. en una atmósfera de hidrógeno durante 3 h, se filtró a través de una capa de celite y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O (50 ml) para proporcionar el compuesto **4** (11,264 g, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color pardo oscuro. MS (m/z): 128,1 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,57 (s, 1H), 6,62 (dd, J = 10,0, 8,4 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 13,4, 2,6 Hz, 1H), 6,20 (ddd, J = 8,6, 2,6, 1,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H).

- 40 7-Clorotieno[3,2-*b*]piridina (**6**)



A  $\text{POCl}_3$  puro (200 ml, 2146 mmol) a 60 °C en un matraz de fondo redondo de 500 ml se le añadió en pequeñas porciones tieno[3,2-*b*]piridin-7-ol (1 equiv., 200 g, 1323 mmol) en durante 1,5 h. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h y a 100 °C durante una hora más. Después del enfriamiento a 0 °C, la mezcla de reacción se  
 5 vertió sobre hielo picado (1 l) durante un periodo de 30 min. Después de 15 min, a la mezcla se le añadió  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1,5 l) para formar un precipitado de color gris que se recogió por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó al aire. El sólido seco se suspendió en EtOAc (1 l). La suspensión se agitó a t.a. durante 15 min, se filtró y el filtro se lavó con AE (2 x 100 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se pasó a  
 10 través de un lecho corto de gel de sílice (300 g, eluyente - un gradiente de hexano/EtOAc, 8/2 a 5/5) y se secó en la estufa de vacío (35 °C) durante 2 h para proporcionar **6** en forma de un sólido de color blanquecino (214,8 g, 1266 mmol, rendimiento del 96 %). MS (m/z): 170,0 (M+H).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8,64 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

Esquema 2



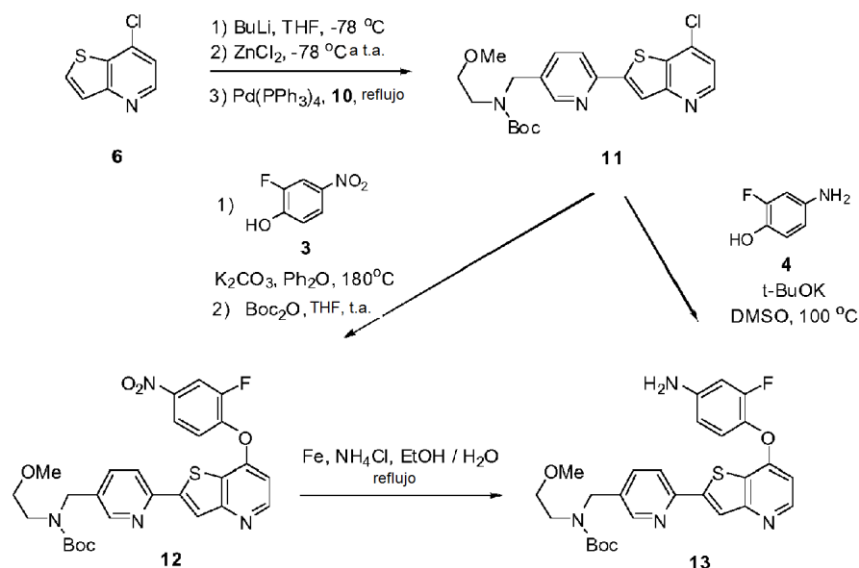
15 N-((6-Bromopiridin-3-il)metil)-2-metoxietanamina (**9**)

A una solución de 6-bromonicotinaldehído (**7**) (5 g, 26,9 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió 2-metoxietilamina (**8**) (2,80 ml, 32,3 mmol). Después de 10 min, a la mezcla se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (7,98 g, 37,6 mmol) y  
 20 la mezcla se agitó a t.a. durante 17 h. Se añadió más cantidad de DCM (100 ml), agua (50 ml) y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 ml) a la mezcla de reacción, que se convirtió en un sistema bifásico. La fase orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente, un  
 25 gradiente de DCM/MeOH de 98/2 a 95/5), para proporcionar el intermedio **9** (2,958 g, rendimiento del 45 %) en forma de un aceite de color pardo. MS (m/z): 245,1 (M+H).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8,31 (dd, J = 2,6, 0,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,37 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,60 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

30 (6-Bromopiridin-3-il)metil(2-metoxietil) carbamato de *terc*-butilo (**10**)

A una solución del intermedio **9** (13,072 g, 53,3 mmol) en THF (40 ml) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (14,86 ml, 64,0 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente, un gradiente de hexano/EtOAc: 7/3, 6/4, 5/5), para dar  
 35 el intermedio **10** (16,196 g, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS (m/z): 345,2 (M+H).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8,26 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,40-3,33 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 1,41-1,31 (m, 9H).

Esquema 3



(6-(7-Clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de *terc*-butilo (**11**)

- 5 A una solución de 7-clorotieno[3,2-*b*]piridina (**6**) (8,84 g, 52,1 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C se le añadió *n*-butil litio (20,86 ml, 52,1 mmol). Después de 30 min, se añadió cloruro de cinc (52,1 ml, 52,1 mmol) (1 M en éter) a -78 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. Después de 1 h, se añadieron tetraquitrifenilfosfina paladio (1,004 g, 0,869 mmol) y (6-bromopiridin-3-il)metil(2-metoxietil) carbamato de *terc*-butilo (**10**) (6 g, 17,38 mmol) en THF (25,00 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción  
10 enfriada se le añadieron NaHCO<sub>3</sub> (ac. sat.) (100 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente hexano/EtOAc: 5/5, 3/7, 0/100), para proporcionar el intermedio **11** (5,41 g, rendimiento del 72 %). MS (m/z): 434,2 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,43-3,35 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 1,43-1,33 (m, 9H).

(6-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de *terc*-butilo (**12**)

## 20 Método A (Para el Método B, véase el Esquema 7)

- A una suspensión del intermedio **11** (2 g, 4,61 mmol) en fenil éter (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (0,764 g, 5,53 mmol) y 2-fluoro-4-nitrofenol (**3**) (1,448 g, 9,22 mmol). La mezcla se calentó a 160 °C durante 5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con  
25 EtOAc (3 x 100 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentraron a presión reducida y se suspendieron en THF (20,00 ml). A esta suspensión se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,070 ml, 4,61 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente de hexano/EtOAc: 5/5, 3/7, 0/100), para proporcionar el intermedio **12** (1,695 g, rendimiento del 66 %) en forma de una goma amarilla. MS (m/z): 555,3  
30 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 10,4, 2,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,20 (ddd, J = 8,8, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,43-3,33 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 1,42-1,33 (m, 9H).

(6-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de *terc*-butilo (**13**)

35

## Método A

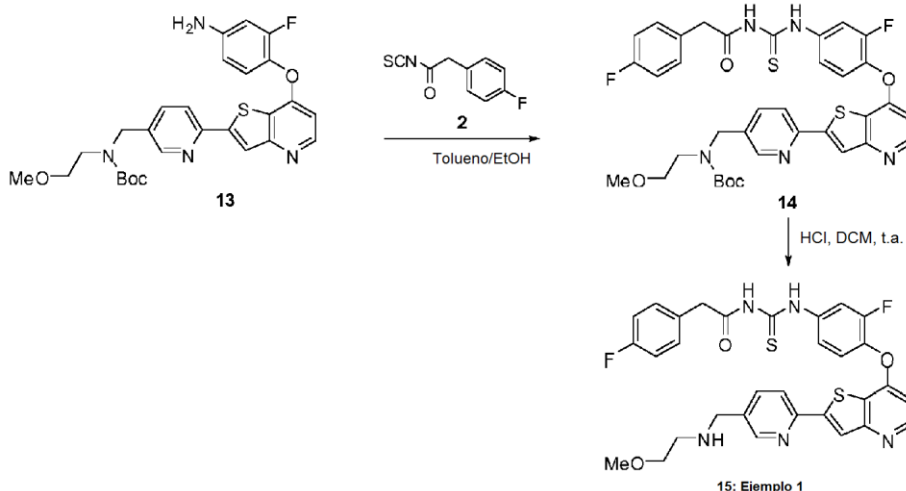
A una suspensión del intermedio **12** (5,853 g, 10,55 mmol) en EtOH (50 ml) y agua (25 ml) se le añadieron cloruro de

amonio (0,480 g, 8,97 mmol) y polvo de hierro (3 ml, 90 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y se filtró mientras aún estaba caliente. El filtrado se recogió y se concentró para proporcionar el intermedio **13** (6,04 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo. MS (m/z): 525,3 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 5,4, 0,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 13,0, 2,6 Hz, 1H), 6,46 (ddd, J = 8,8, 2,5, 0,7 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,43-3,34 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 1,44-1,34 (m, 9H).

#### Método B

- 10 A una solución de 4-amino-2-fluorofenol (**4**) (1,933 g, 15,21 mmol) en DMSO (30 ml) se le añadió terc-butoxido potásico (2,017 g, 17,97 mmol). Después de 30 min, se añadió el intermedio **11** (6 g, 13,83 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 45 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua (250 ml) a 40-45 °C y la suspensión resultante se agitó durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 30 ml) y se secó durante una noche. El sólido seco se trituró con Et<sub>2</sub>O (50 ml), para proporcionar el intermedio
- 15 **13** (4,18 g, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido de color pardo. MS (m/z): 525,2 (M+H).

#### Esquema 4



#### EJEMPLO 1

- 20 (para referencia) (versión A) (6-(7-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxti)teno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil) carbamato de terc-butilo (**14**)

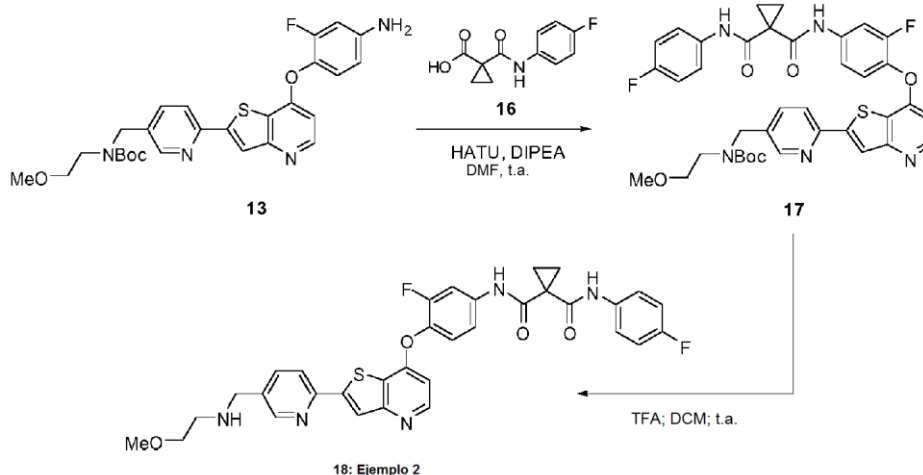
A una suspensión del intermedio **13** (5,53 g, 10,55 mmol) en tolueno (80 ml) y EtOH (80 ml) se le añadió 2-(4-fluorofenil)acetil isotiocianato (**2**) (3,09 g, 15,83 mmol) en un mínimo de mezcla de tolueno-EtOH (1:1). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 45 min y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente EtOAc), seguido de dos trituraciones: la primera en una mezcla Et<sub>2</sub>O-EtOAc-hexanos, y la segunda en Et<sub>2</sub>O, para proporcionar el intermedio **14** (4,68 g, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido de color rosa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12,49 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,55-7,54 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 8,6, 5,8 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,43-3,34 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 1,44-1,34 (m, 9H). MS (m/z): 720,3 (M+H).

N-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietoxi)metil)piridin-2-il)teno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(4-fluorofenil)acetamida (**15**, Ejemplo 1)

- 35 A una solución del intermedio **14** (8,41 g, 11,68 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió HCl en dioxano (5,84 ml, 23,37 mmol) (HCl 4 M en dioxano). Después de 10 min, se formó un precipitado y se añadió más cantidad de HCl en dioxano (5,84 ml, 23,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h más, se diluyó con una mezcla de MeOH al 5 % en DCM y se neutralizó a pH = 7 con NaHCO<sub>3</sub> acuoso. Las capas se separaron, la fase orgánica se
- 40 recogió y la capa acuosa se extrajo con otra porción de la mezcla de MeOH al 5 % en DCM. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. El residuo se

trituró con MeOH, para proporcionar el compuesto **15** (4,96 g, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido de color beige.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8,56(d,  $J$  = 1,2 Hz, 1H), 8,53(d,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 8,32(s, 1H), 8,22(d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 8,04(dd,  $J$  = 2,0 y 11,2 Hz, 1H), 7,89(dd,  $J$  = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,58-7,50(m, 2H), 7,42-7,35(m, 2H), 7,23-7,15(m, 2H), 6,67(d,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 3,83(s, 2H), 3,77(s, 2H), 3,40(t,  $J$  = 6,0 Hz, 2H), 3,23(s, 3H), 2,65(t,  $J$  = 6,0 Hz, 2H). MS ( $m/z$ ): 620,1 (M+H).

Esquema 5



## EJEMPLO 2

10

(para referencia) (6-(7-(2-Fluoro-4-(1-(4-fluorofenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxamido)fenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de *tert*-butilo (**17**)

Al intermedio 13 (0,58 g, 1,1 mmol) y DIPEA (0,58 ml, 0,43 g, 3,3 mmol) en DMF seca (20 ml) se le añadió ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (**16**) [documento US 2007/0004675 A1] (0,35 g, 1,5 mmol) y HATU (0,72 g, 1,9 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 18 h y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se recogió, se lavó con agua, NaOH 1 M y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro), se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) proporcionó el intermedio **17** (0,60 g, rendimiento del 74 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10,40 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,52-8,49 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,27-8,24 (m, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,78 (dd,  $J$  = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,14 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 6,65 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,42-3,30 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 1,46-1,30 (m, 13H). MS ( $m/z$ ): 730,1 (M+H).

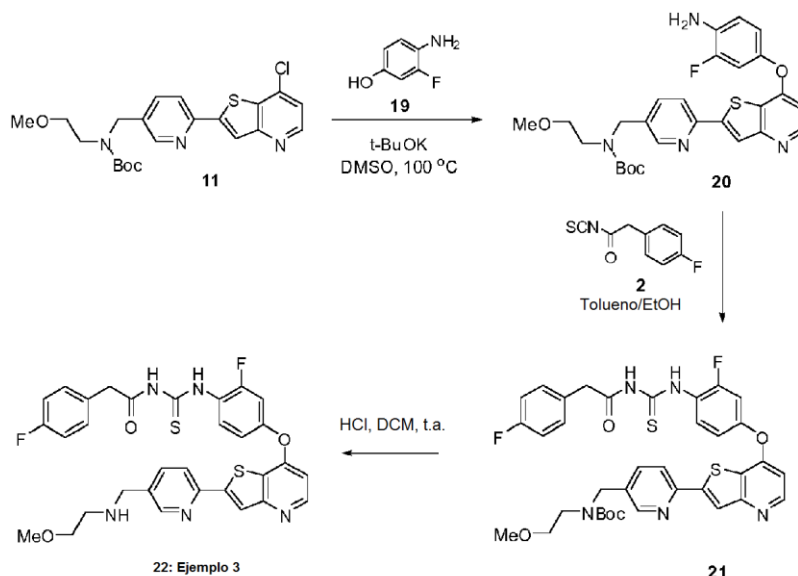
N-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilo)fenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (**18**, **Ejemplo 2**)

25

Al intermedio **17** (0,59 g, 0,81 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió TFA (3 ml). La solución se agitó durante 18 h y después se concentró. El residuo se repartió entre diclorometano y NaOH 1 M, y se filtró para retirar los productos insolubles. La fase orgánica se recogió, se lavó con NaOH 1 M y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **18** (0,35 g, rendimiento del 69 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10,40 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,55 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 8,51 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,64 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,40 (t,  $J$  = 5,7 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,64 (t,  $J$  = 5,7 Hz, 2H), 1,46 (s, 4H). MS ( $m/z$ ): 630,1 (M+H).

30

Esquema 6



## EJEMPLO 3

5 (6-(7-(4-Amino-3-fluorofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (**20**)

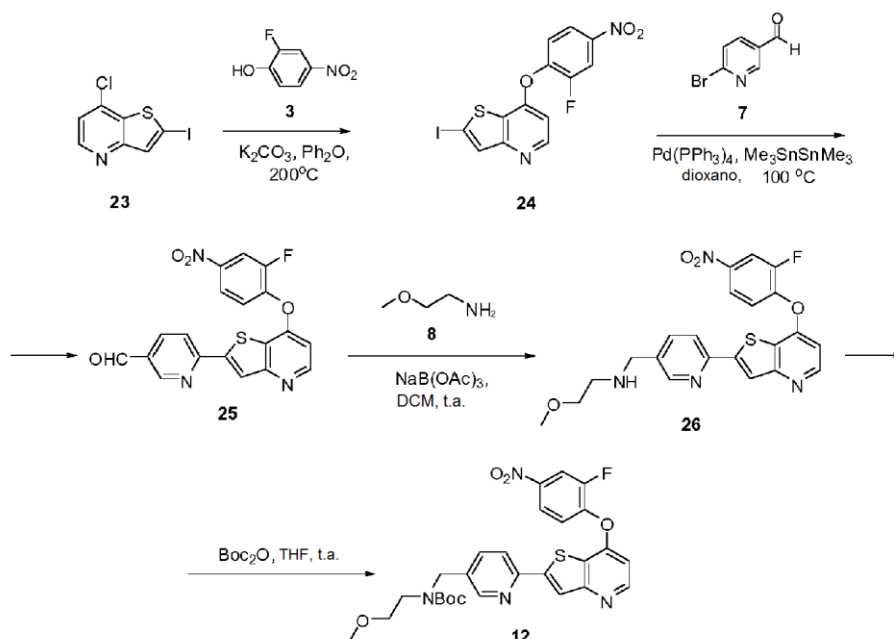
A una solución de 4-amino-3-fluorofenol (**19**) en DMSO (12 ml) se le añadió *tert*-butoxido potásico (0,824 g, 7,34 mmol). Después de 30 min, se añadió el intermedio **11** (2,451 g, 5,65 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 h, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (50 ml) a 40-45 °C y se agitó durante 30 min. Se añadieron EtOAc (40 ml), DCM (40 ml) y agua (40 ml) y el pH se ajustó a 7 mediante la adición de HCl. Los sólidos se retiraron por filtración a través de un filtro de papel y las dos fases un filtro de papel y las dos fases se separaron. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente DCM/MeOH: 99/1, 98/2, 95/5), para proporcionar el intermedio **20** (0,952 g, rendimiento del 32 %). MS (m/z): 525,2 (M+H).

(6-(7-(3-Fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de *tert*-butilo (**21**)

Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para la síntesis del compuesto **14** (esquema 4) pero sustituyendo el compuesto **20** por el compuesto **13**, se obtuvo el intermedio **21** (rendimiento del 55 %) MS (m/z): 720,3 (M+H).

N-(2-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(4-fluorofenil)acetamida (**22**, Ejemplo 3) Se burbujeó gas HCl en una solución del intermedio **21** (150 mg, 0,209 mmol) en DCM (5 ml). El matraz se tapó y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas, se concentró y el sólido de color amarillo resultante se trituroó con Et<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto **22** (126 mg, rendimiento del 98 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 12,27 (s, 1H), 11,94 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 11,9, 2,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (dd, J = 5,7, 2,3 Hz, 1H), 4,26-4,24 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,64 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,13 (m, 2H) (presumiblemente sal triclorhidrato). MS (m/z): 620,1 (M+H).

Esquema 7

7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-2-yodotieno[3,2-*b*]piridina (**24**)

5 Una mezcla de la 7-cloro-2-yodotieno[3,2-*b*]piridina (**23**) (Ragan J. A. y col., Organic Process Research and Development **2003**, 7, 676-683) (7,0 g, 23,7 mmol), 2-fluoro-4-nitrofenol (**3**) (11,15 g, 71,1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,08 g, 94,8 mmol) en Ph<sub>2</sub>O (30 ml) se calentó a 200 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se filtró; el filtrado se recogió y después se concentró. El sólido resultante se trituró con éter dietílico, para proporcionar el intermedio **24** (7,3 g, rendimiento del 74 %), que se usó directamente en la  
10 siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): 417,0 (M+H).

6-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)nicotinaldehído (**25**)

A una solución del intermedio **24** (6 g, 14,42 mmol) en dioxano (40 ml) se le añadieron 6-bromopiridina-3-carbaldehído (**7**) (3,22 g, 17,30 mmol), tetraquistrifenilfosfina paladio (0,500 g, 0,433 mmol), y hexametildiestannano (3,29 ml, 15,86 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 20 h, se concentró, se adsorbió sobre gel de sílice, se puso sobre una columna de gel de sílice y se sometió a purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyente DCM/MeOH: 100/0, 99/1, 98/2, 97/3), para proporcionar el intermedio **25** (2,864 g, rendimiento del 50 %). MS (m/z): 396,1 (M+H).  
20

N-((6-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-3-il)metil)-2-metoxietanamina (**26**)

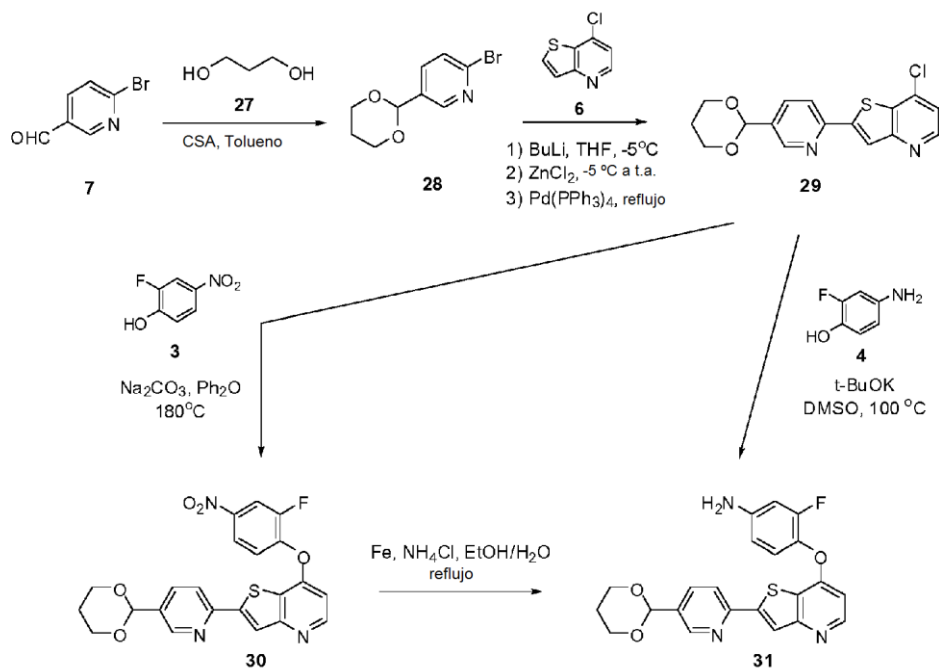
A una solución de **25** (2,864 g, 7,24 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió 2-metoxietilamina (**8**) (0,756 ml, 8,69 mmol). Después de 45 min, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,149 g, 10,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a  
25 t.a. durante 18 h. Se añadió más cantidad de triacetoxiborohidruro sódico (2,149 g, 10,14 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y las fases se separaron. La fase orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente DCM/MeOH) para proporcionar el intermedio **26** (1,742 g, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 10,2, 2,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 8,21 (ddd, J = 8,8, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 9,0, 8,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,6, 0,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,40 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,65 (t, J = 5,6 Hz, 2H). MS (m/z): 455,2 (M+H).  
30

35 6-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de *tert*-butilo (**12**)

## Método B

A una suspensión de **26** (1,742 g, 3,83 mmol) en THF (30 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,335 ml, 5,75 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 15 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente EtOAc), para proporcionar el intermedio **12** (1,657 g, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (m/z): 555,3 (M+H).

## Esquema 8

10 2-Bromo-5-(1,3-dioxan-2-il)piridina (**28**)

A una solución de 6-bromopiridina-3-carbaldehído (**7**) (25 g, 134 mmol) en tolueno (130 ml) se le añadieron 1,3-propanodiol (**27**) (20,45 g, 269 mmol) y ácido 10-canforsulfónico (3,12 g, 13,44 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo, con eliminación azeotrópica del agua desprendido, durante 50 minutos, se enfrió a t.a. y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (150 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir un sólido de color pardo que se trituroó con Et<sub>2</sub>O y hexano (10/200 ml), para proporcionar el intermedio **28** (27,7 g, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color beige. MS (m/z): 244,1, 246,1 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0, 0,4 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,15 (ddd, J = 11,8, 5,0, 1,2 Hz, 2H), 3,98-3,91 (m, 2H), 2,028-1,95 (m, 1H), 1,46 (d quint, J = 13,2, 1,2 Hz, 1H).

2-(5-(1,3-Dioxan-2-il)piridin-2-il)-7-clorotieno[3,2-*b*]piridina (**29**)

A una solución de 7-clorotieno[3,2-*b*]piridina (**6**) (13,33 g, 79 mmol) en THF (204 ml) a -5 °C/-10 °C se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 31,6 ml, 79 mmol) durante 50 min. Después de 30 min, se añadió una solución de cloruro de cinc en éter (1 M, 79 ml, 79 mmol) a -5 °C/-10 °C durante 50 min y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la t.a. Después de 45 min, se añadieron 2-bromo-5-(1,3-dioxan-2-il)piridina (**28**) (15,98 g, 65,5 mmol) y tetraquitrifenilfosfina paladio (2,27 g, 1,964 mmol) en THF (28 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió hasta la t.a. y se concentró. El residuo se diluyó con DCM (600 ml), H<sub>2</sub>O (500 ml) y NH<sub>4</sub>OH (100 ml), se agitó a t.a. durante 1 h y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml); las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituroó con MTBE (150 ml), para proporcionar el intermedio **29** (12,796 g, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color beige. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,66-8,65 (m, 2H), 8,43 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (d,



J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 5,0, 0,6 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,19 (dd, J = 11,6, 4,8 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,49 (d, J = 13,2 Hz, 1H). MS (m/z): 333,1 (M+H).

#### 2-(5-(1,3-Dioxan-2-il)piridin-2-il)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridina (**30**)

5

A una suspensión de **29** (22,48 g, 67,5 mmol) en fenil éter (65 ml) se le añadieron carbonato sódico (14,32 g, 135 mmol) y 2-fluoro-4-nitrofenol (**3**) (15,92 g, 101 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 180 °C durante 2 h, se enfrió a 40 °C, se diluyó con DCM (300 ml), se agitó a t.a. durante 15 min y se filtró. El filtrado se recogió y se concentró hasta un volumen mínimo; se añadió Et<sub>2</sub>O (200 ml) y la suspensión formada se agitó durante 30 min. El sólido material se recogió por filtración, para proporcionar el intermedio **30** (25,20 g, 55,6 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color beige. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,63-8,62 (m, 2H), 8,48 (dd, J = 10,6, 2,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (dt, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,19 (dd, J = 10,8, 5,2 Hz, 2H), 3,98 (td, J = 12,0, 2,0 Hz, 2H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,46 (d, J = 13,6 Hz, 1H). MS (m/z): 454,2 (M+H).

15

#### 4-(2-(5-(1,3-Dioxan-2-il)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluoroanilina (**31**)

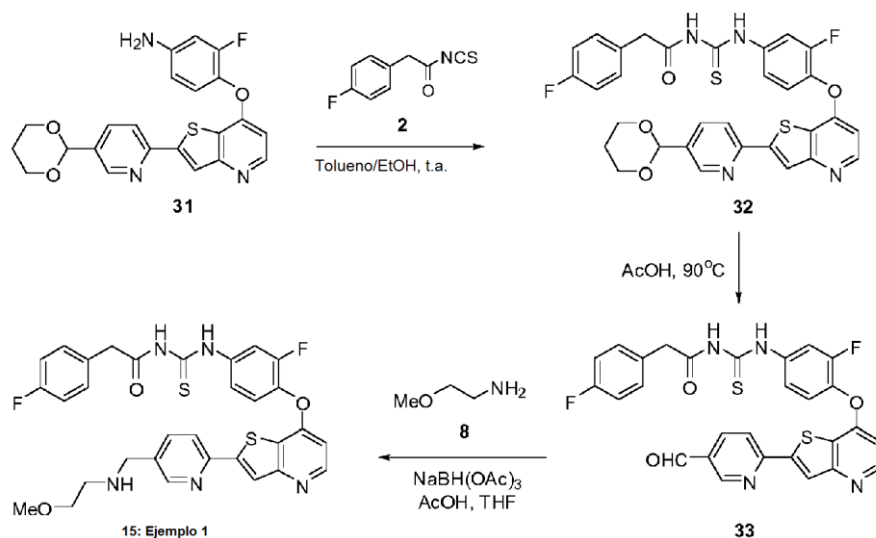
##### Método A

A una suspensión de **30** (10 g, 22,05 mmol) en EtOH (216 ml) y agua (108 ml) se le añadieron polvo de hierro (10,47 g, 187 mmol) y cloruro de amonio (1,015 g, 18,97 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min, se filtró mientras estaba caliente, y los sólidos se lavaron con éter (200 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron para proporcionar el intermedio **31** (9,62 g, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color beige. Este material se usó en la siguiente etapa (Esquema 9) sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 5,4, 0,6 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 6,46 (ddd, J = 8,8, 2,8, 0,6 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,19 (dd, J = 10,6, 5,0 Hz, 2H), 3,98 (td, J = 12,0, 2,5 Hz, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,49 (dt, J = 13,2, 1,3 Hz, 1H). MS (m/z): 424,1 (M+H).

##### 30 Método B

A una solución de 4-amino-2-fluorofenol (**4**) (7,42 g, 58,4 mmol) en DMSO (65 ml) se le añadió terc-butóxido potásico (7,75 g, 69,0 mmol). Después de 30 min, se añadió el intermedio **29** (17,67 g, 53,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 h, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (300 ml) a 40-45 °C y se agitó durante 30 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 30 ml) y se secó durante 2 h. Este material se trituró con éter (60 ml), para proporcionar el intermedio **31** (19,80 g, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color pardo. MS (m/z): 424,1 (M+H).

Esquema 9





## EJEMPLO 1

(para referencia) (versión **B**)5 N-(4-(2-(5-(1,3-Dioxan-2-il)piridin-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-(4-fluorofenil)acetamida (**32**)

A una solución de **2** (2,69 g, 13,80 mmol) en tolueno (16,5 ml) y etanol (16,5 ml) se le añadió una suspensión de **31** (4,87 g, 11,50 mmol) en tolueno (41 ml) y etanol (41 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente EtOAc/MeOH, 98/2) para proporcionar el intermedio **32** (5,31 g, 8,58 mmol, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color beige. MS (m/z): 619,2 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 12,47 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 12,4, 1,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,6, 5,8 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,18 (dd, J = 10,6, 5,0 Hz, 2H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,47 (dd, J = 14,0, 1,6 Hz, 1H).

N-(3-Fluoro-4-(2-(5-formilpiridin-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(4-fluorofenil)acetamida (**33**)

## 20 Método A:

A una solución al 80 % de ácido acético (104 ml de AcOH/26 ml de agua) se le añadió **32** (4,01 g, 6,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche, se enfrió a t.a., para formar un precipitado que se recogió por filtración para proporcionar el intermedio **33** (2,4 g, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido de color beige. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 12,51 (s, 1H), 11,86 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,38 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H). MS (m/z): 560,9 (M+H).

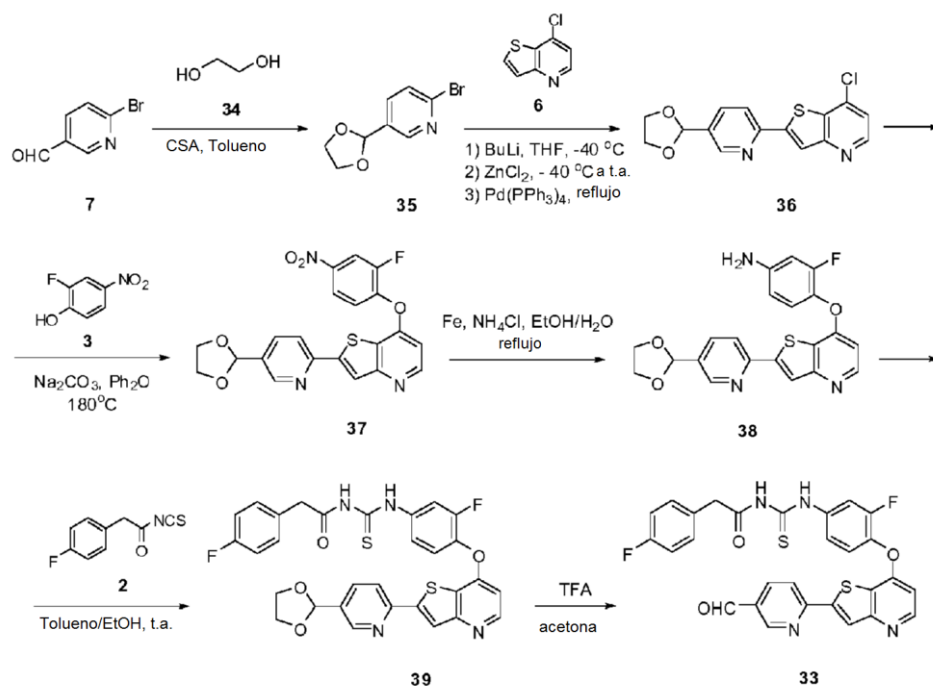
## Método B:

A una solución de **2** (5,27 g, 27,0 mmol) en tolueno (50,0 ml) y etanol (50,0 ml) se le añadió una suspensión del intermedio **31** (9,52 g, 22,5 mmol) en tolueno (20 ml) y etanol (20 ml) durante 30 min. Después de algunos minutos, se añadió más cantidad de isotiocianato (1 g) en una mezcla de etanol/tolueno (5 ml/5 ml) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min más y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con tolueno (70 ml), se filtró y se lavó con tolueno (20 ml) para proporcionar un sólido de color beige material que se suspendió en ácido acético al 80 % (204 ml) y se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con AcOH al 80 % (2 x 30 ml) para proporcionar el compuesto **33** (8,24 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color amarillo.

40 N-(3-Fluoro-4-(2-((2-metoxietoxi)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(4-fluorofenil)acetamida (**15**, Ejemplo 1)

A una suspensión de color amarillo de **33** (5,05 g, 9,01 mmol) en THF (90 ml) se le añadieron 2-metoxietilamina (3,93 ml, 45,0 mmol) y ácido acético (2,58 ml, 45,0 mmol). Después de 1 hora, a la mezcla de reacción se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (9,55 g, 45,0 mmol) que se agitó a t.a. durante una noche. Después, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 2 N (100 ml), se agitó a t.a. durante 15 minutos más y se basificó a pH 9 con NaOH 2 N. La mayor parte del THF se retiró a presión reducida y un material sólido precipitó. El material se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó en la estufa de vacío a 40 °C durante 60 h, para proporcionar el compuesto **15** (3,52 g, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color beige claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 12,49 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,6 y 11,6 Hz, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,29-4,23 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,63 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,18-3,12 (m, 2H). MS (m/z): 620,1 (M+H).

Esquema 10

2-Bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (**35**)

5 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para la síntesis del compuesto **28** (Esquema 8) pero sustituyendo 1,2-etanodiol (**34**) por 1,3-propanodiol (**27**), se obtuvo el compuesto del título **35** con un rendimiento del 61 % [Romero-Salguero, F.J.; Lehn, J.-M.; Tetrahedron Letters, 40, 1999, 859-862]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 8,2, 2,5, 0,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,10-3,93 (m, 4H). MS (m/z): 230,0 (M+H).

10

2-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)piridin-2-il)-7-clorotieno[3,2-b]piridina (**36**)

Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para la síntesis del compuesto **29** (Esquema 8) pero sustituyendo el compuesto **35** por el compuesto **25**, se obtuvo el compuesto del título **36** con un rendimiento del 79 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 4,05-3,99 (m, 2H). MS (m/z): 319,2 (M+H).

15

2-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)piridin-2-il)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-b]piridina (**37**)

20

Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para la síntesis del compuesto **30** (Esquema 8), pero sustituyendo el compuesto **36** por el compuesto **29**, se obtuvo el compuesto del título **37** con un rendimiento del 72 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 10,4, 2,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 8,00 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,12-4,06 (m, 2H), 4,04-3,98 (m, 2H). MS (m/z): 440,1 (M+H).

25

4-(2-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluoroanilina (**38**)

Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para la síntesis del compuesto **31** (Esquema 8), pero sustituyendo el compuesto **37** por el compuesto **30**, se obtuvo el compuesto del título **38** con un rendimiento del 95 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 13,1, 2,5 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,11-4,07 (m, 2H), 4,00-3,97 (m, 2H). MS (m/z): 410,2 (M+H).

30

N-(4-(2-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)piridin-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-(4-fluorofenil)acetamida (**39**)

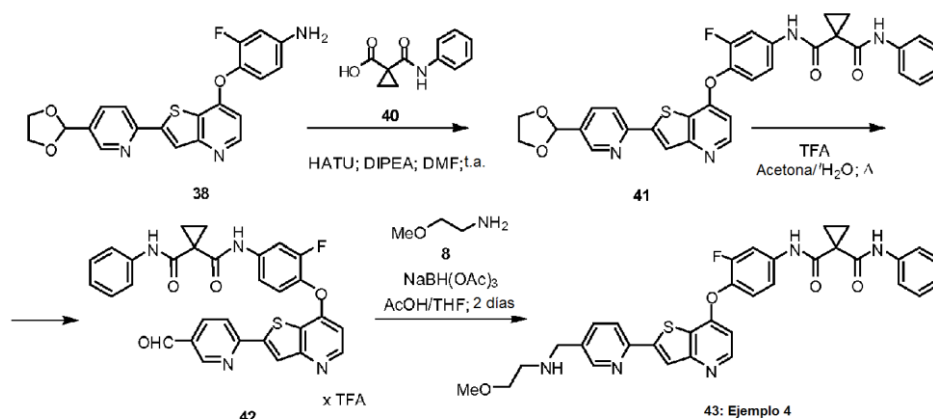
5 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para la síntesis del compuesto **32** (Esquema 9), pero sustituyendo el compuesto **38** por el compuesto **31**, se obtuvo el compuesto del título **39** con un rendimiento del 60 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 12,49 (s, 1H), 12,48 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,56-7,55 (m, 2H), 7,38 (dd, *J* = 8,7, 5,6 Hz, 2H), 7,19 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,70 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,12-4,06 (m, 2H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,84 (s, 2H). MS (*m/z*): 605,1 (M+H).

N-(3-Fluoro-4-(2-(5-formilpiridin-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(4-fluorofenil)acetamida (**33**)

Método C (Métodos A y B descritos en el Esquema 9):

15 A una solución de **39** (0,32 g, 0,529 mmol) en acetona (50 ml) se le añadieron agua (20 ml) y TFA (2 ml). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a t.a. y se dejó en agitación durante una noche. Finalmente, la mezcla se enfrió sobre hielo y el precipitado sólido de color blanco se aisló por filtración por succión y después se secó al vacío para proporcionar el compuesto **33** (0,32 g, rendimiento cuantitativo, presumiblemente como una sal di-trifluoroacetato) en forma de un sólido incoloro que puede usarse directamente para la síntesis del compuesto **15**, **Ejemplo 1** (esquema 9). MS (*m/z*): 561,2 (M+H).

Esquema 11



#### 25 EJEMPLO 4

(para referencia) N-(4-(2-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)piridin-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (**41**)

30 Al intermediario **38** (0,46 g, 1,1 mmol) en DMF seca (20 ml) se le añadió ácido 1-(fenilcarbamotioil)ciclopropanocarboxílico (**40**) (0,46 g, 2,2 mmol) [documento US 2007/0004675 A1], DIPEA (0,98 ml, 5,6 mmol) y HATU (1,07 g, 2,81 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua; la fase orgánica se recogió, se lavó con agua, NaOH 1 M, NH<sub>4</sub>Cl saturado, y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), se filtró y se concentró. La cromatografía de gel de sílice (metanol al 2 % en acetato de etilo) proporcionó el intermediario **41** (0,23 g, rendimiento del 34 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,37 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 13,1, 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,06 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,11-3,97 (m, 4H), 1,47 (s a, 4H). MS (*m/z*): 597,2 (M+H).

40 N-(3-Fluoro-4-(2-(5-formilpiridin-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (**42**)

El intermediario **41** (0,22 g, 0,37 mmol) se disolvió en acetona (50 ml) para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y TFA (2 ml), se calentó a reflujo durante 2 h, después se enfrió y se concentró. El producto precipitado se aisló por filtración por succión. Al sólido húmedo se le añadió una pequeña cantidad de

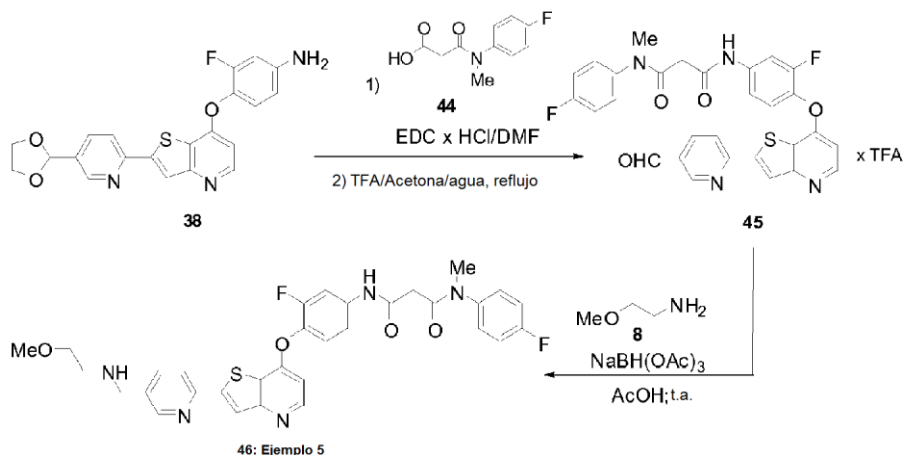
tolueno (5 ml), la mezcla se concentró para retirar azeotrópicamente el agua, y se secó al vacío para proporcionar el intermedio **42** (0,21 g, rendimiento del 103 %, presumiblemente como sal tri-fluoroacetato). MS (m/z): 553,2 (M+H).

N-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida, (**43**, Ejemplo 4)

El intermedio **42** (0,20 g, 0,362 mmol) y 2-metoxietilamina (**8**) (0,158 ml, 1,810 mmol) se disolvieron en THF (50 ml) para dar una solución incolora. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,384 g, 1,810 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 20 h. Se añadió más cantidad de 2-metoxietilamina (**8**) (0,158 ml, 1,810 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,384 g, 1,810 mmol), y la mezcla se agitó durante 20 h más. Después, la mezcla se concentró, se repartió entre agua y diclorometano; la fase orgánica se recogió, se lavó con H<sub>2</sub>O, NaOH 1 M, y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa Gilson (Aquisil C<sub>18</sub>, MeOH al 40-90 %/agua, 30 min, eluye ~20 min), y el producto se liofilizó. El material de partida **42** (50 mg) también se aisló.

El material de partida recuperado también se sometió de nuevo a las condiciones de reacción excepto en ácido acético (5 ml), con 2-metoxietilamina (**8**) (1 ml) y tri-acetoxiborohidruro sódico (0,030 g). Después de agitar durante 5 min, la mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa Gilson como anteriormente. El producto aislado se combinó con el anterior para producir el compuesto **43** (0,13 g, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,37 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 13,1, 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,06 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,11-3,97 (m, 4H), 1,47 (s a, 4H). MS (m/z): 597,2 (M+H).

Esquema 12



## EJEMPLO 5

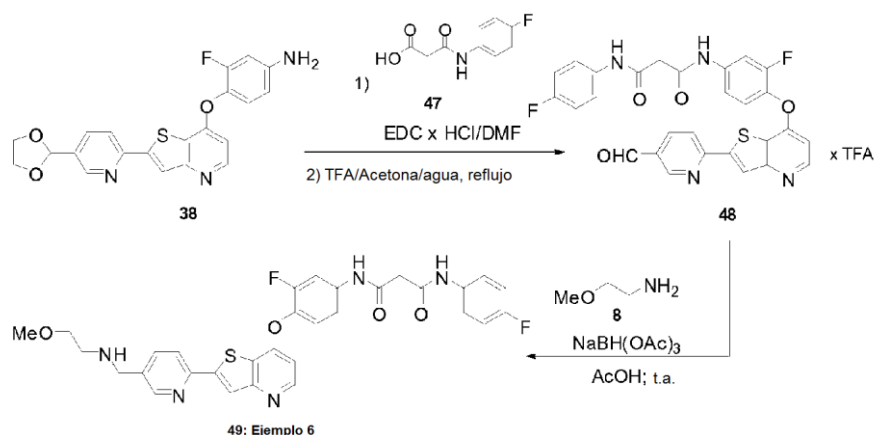
(para referencia) N<sup>1</sup>-(3-Fluoro-4-(2-(5-formilpiridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N<sup>3</sup>-(4-fluorofenil)-N<sup>3</sup>-metilmalonamida (**45**)

Al intermedio **38** (0,35 g, 0,86 mmol) en DMF seca (25 ml) se le añadieron ácido 3-((4-fluorofenil)(metil)amino)-3-oxopropanoico (**44**) [documento US 2007/0004675 A1] (0,36 g, 1,7 mmol) [Met-036], y EDC·HCl (0,33 g, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua; la fase orgánica se recogió, se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado, y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), se filtró y se concentró. El producto en bruto se disolvió en acetona (50 ml) para dar una solución incolora. La solución se diluyó con agua (20 ml) y TFA (2 ml), y se calentó a reflujo durante 3 h. Después, se enfrió y se concentró. Después, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se recogió, se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado, y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), se filtró y se concentró para producir el intermedio **45** (0,27 g, rendimiento del 57 %). MS (m/z): 559,2 (M+H).

N<sup>1</sup>-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N<sup>3</sup>-(4-fluorofenil)-N<sup>3</sup>-metilmalonamida (**46**, Ejemplo 5)

Se disolvieron el intermedio **45** (0,25 g, 0,45 mmol) y 2-metoxietilamina (**8**) (0,67 g, 9,0 mmol) en AcOH (10 ml) para dar una solución incolora, que se dejó en agitación durante 30 min. Se añadió trisacetoxiborohidruro sódico (0,29 g, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, se vertió en NH<sub>4</sub>OH conc. y diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado, y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa Gilson (Aquasil C<sub>18</sub>, MeOH al 25-80 %/agua, 30 min) y se liofilizó proporcionando el compuesto **46** (132 mg, rendimiento del 48 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,28 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 12,9, 2,0 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,33-7,27 (m, 3H), 6,66 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,42 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,69 (t, J = 5,5 Hz, 2H). MS (m/z): 618,3 (M+H).

Esquema 13



## EJEMPLO 6

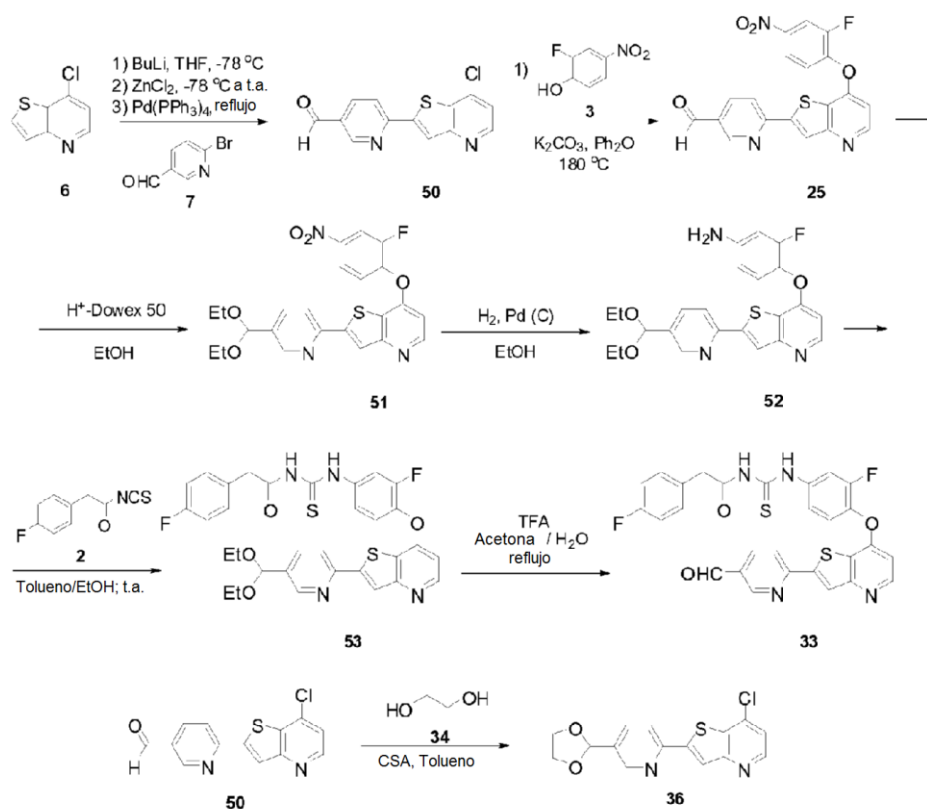
15 (para referencia) N<sup>1</sup>-(3-fluoro-4-(2-(5-formilpiridin-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-N<sup>3</sup>-(4-fluorofenil)malonamida (**48**)

Al intermedio **38** (0,40 g, 0,98 mmol) en DMF seca (20 ml) se le añadieron ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (**47**) (0,39 g, 2,0 mmol) [documento US 2007/0004675 A1], y EDC·HCl (0,38 g, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y el agua resultante en el precipitado. El precipitado se aisló por filtración por succión y se combinó con la fase orgánica del filtrado, se concentró y se secó al vacío. El residuo se disolvió en acetona (50 ml) para dar una solución incolora. La solución se diluyó con agua (20 ml) y TFA (2 ml), se calentó a refluxo durante 3 h, después se enfrió y se concentró. El producto precipitado se aisló por filtración por succión, y se secó al vacío para proporcionar el intermedio **48** (0,35 g, 66 %, presumiblemente en forma de la sal trifluoroacetato). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,59 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 13,1, 2,2 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 2H), 7,17 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), ~3,50 (s, 2H, oscurecido por pico de agua). MS (m/z): 545,2 (M+H).

30 N<sup>1</sup>-(3-fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenil)-N<sup>3</sup>-(4-fluorofenil)malonamida (**49**, Ejemplo 6)

El intermedio **48** (0,35 g, 0,64 mmol) y 2-metoxietilamina (**8**) (1,2 g, 16 mmol) se disolvieron en AcOH (10 ml) para dar una suspensión de color amarillo, y se agitó durante 30 min. Se añadió trisacetoxiborohidruro sódico (0,27 g, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en NH<sub>4</sub>OH conc. y diclorometano. La suspensión resultante se recogió por filtración y se aclaró con agua para proporcionar un material sólido. El material se trituró con éter dietílico y acetato de etilo, y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **49** (166 mg, 43 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,61 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,57 (s, J = 1,4 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,51 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,65 (t, J = 5,7 Hz, 2H). MS (m/z): 604,2 (M+H).

Esquema 14

6-(7-Clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)nicotinaldehído (**50**)

- 5 Se disolvió 7-clorotieno[3,2-*b*]piridina (**6**) (4,02 g, 23,70 mmol) en THF (150 ml) para dar una solución incolora. La solución se enfrió a -40 °C en un baño de acetonitrilo/hielo seco. Se añadió gota a gota *n*-BuLi (9,95 ml, 24,88 mmol, 2,5 M en hexanos). Después, la mezcla de color oscuro se agitó durante 15 min seguido de una adición de cloruro de cinc (24,88 ml, 24,88 mmol, 1 M en éter). La mezcla se calentó a 0 °C, después se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (1,095 g, 0,948 mmol). Después, la mezcla se agitó durante 10 min y se añadió 6-bromonicotinaldehído (**7**) (4,41 g, 23,70 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se formó un precipitado rápidamente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a t.a., se inactivó con 2 ml NH<sub>4</sub>Cl y se dejó durante una noche. El sólido se aisló por filtración por succión, se aclaró con una pequeña cantidad de THF y se trituró con una mezcla de agua (200 ml) y EtOAc (100 ml) seguido de una trituration adicional con ácido acético (1 x 100 ml), para proporcionar el intermedio **50** (4,95 g, rendimiento del 76 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,13 (s, 1H), 9,14 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H). MS (*m/z*): 275,1 (M+H).

6-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)nicotinaldehído (**25**)

- 20 Método B (Método A se proporciona en el esquema 7)

Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para la síntesis del compuesto **30** (Esquema 8) pero sustituyendo el compuesto **50** por el compuesto **29** y carbonato potásico por carbonato sódico, se obtuvo el compuesto del título **25** con un rendimiento del 55 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,13 (s, 1H), 9,13 (dd, *J* = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 10,5, 2,6 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 8,23 (ddd, *J* = 9,1, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,9, 8,1 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 5,3, 0,6 Hz, 1H). MS (*m/z*): 396,1 (M+H).

2-(5-(Dietoximetil)piridin-2-il)-7-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridina (**51**)

- 30

La resina Dowex-50 (0,75 g) y el intermedio **25** (0,95 g, 2,4 mmol) se suspendieron en EtOH (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Después, se añadió más resina Dowex-50 (0,30 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas más. Después, se enfrió a t.a. y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 50-75 % en hexanos, para proporcionar el intermedio **54** (0,35 g, rendimiento del 31 %) en forma de un sólido cristalino incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,63-8,61 (m, 2H), 8,48 (dd, J = 10,5, 2,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 8,20 (ddd, J = 9,0, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 8,2, 2,2, 0,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 9,0, 8,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 5,4, 0,5 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,64-3,50 (m, 4H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 6H). MS (m/z): 470,1 (M+H).

#### 4-(2-(5-(Dietoximetil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluoroanilina (**52**)

El intermedio **51** (0,29 g, 0,62 mmol) se solubilizó en EtOH (100 ml) y se añadió paladio sobre carbón al 10 % (0,075 g). La mezcla de reacción se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno, se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con EtOAc al 60-80 % en hexanos para proporcionar el intermedio **52** (0,14 g, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido incoloro. MS (m/z): 440,1 (M+H).

#### N-(4-(2-(5-(Dietoximetil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamotioil)-2-(4-fluorofenil)acetamida (**53**)

Siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para la síntesis del compuesto **32** (Esquema 9) pero sustituyendo el compuesto **52** por el compuesto **31**, se obtuvo el compuesto del título **53** con un rendimiento del 31 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12,46 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,53-7,52 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,8, 5,7 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 6,68 (dd, J = 5,4, 0,9 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,64-3,50 (m, 4H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 6H). MS (m/z): 635,1 (M+H).

#### N-(3-Fluoro-4-(2-(5-formilpiridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(4-fluorofenil)acetamida (**33**)

Método D (Métodos B y C descritos en el Esquema 9):

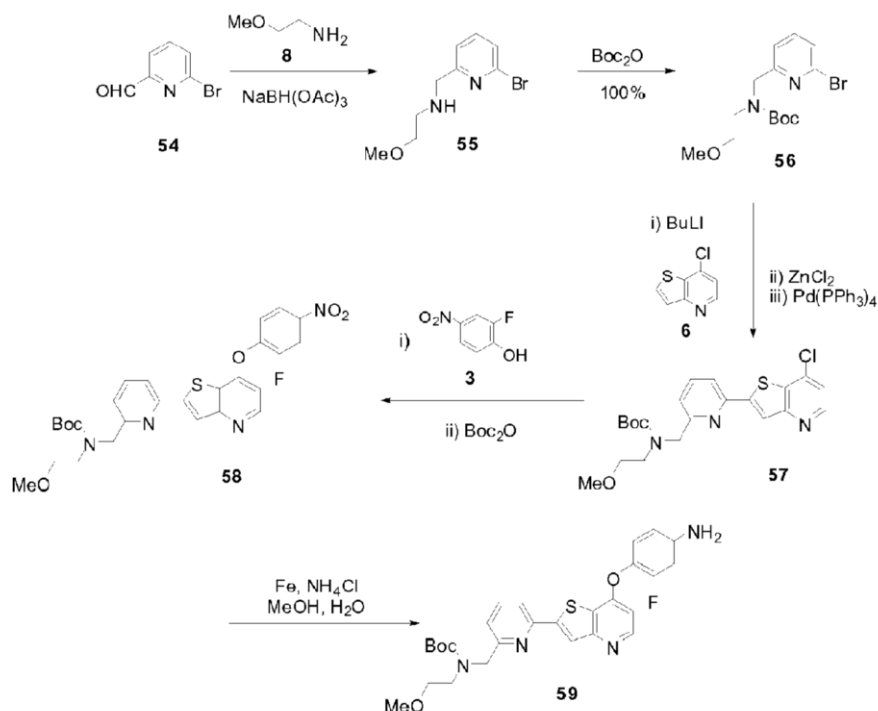
El intermedio **53** (0,050 g, 0,078 mmol) se disolvió en una mezcla de acetona y agua 4:1 (20 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2,1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a t.a.; y el sólido se aisló por filtración por succión. El material se aclaró con una mezcla de acetona y agua (1:1) después se secó al vacío para proporcionar el compuesto **33** (0,030 g, rendimiento del 68 %), que puede usarse en la síntesis del compuesto **15** (Ejemplo 1). MS (m/z): 561,1 (M+H).

#### 2-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)piridin-2-il)-7-clorotieno[3,2-b]piridina (**36**)

Método B (El Método A se describió en el Esquema 10):

Una suspensión del intermedio **50** (2,69 g, 9,79 mmol), etilenglicol (**34**) (2,184 ml, 39,2 mmol), y ácido (1R)-(-)-10-canforsulfónico (0,227 g, 0,979 mmol) en tolueno (150 ml) se calentó a reflujo con un purgador Dean-Stark. Después de 3 h, la mezcla se enfrió y se filtró a través de una capa de celite (mientras estaba caliente). El filtrado se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, NaOH (ac.) y salmuera. Después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el intermedio **36** (2,77 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (m/z): 319,1 (M+H).

Esquema 15



#### N-((6-Bromopiridin-2-il)metil)-2-metoxietanamina (**55**)

- 5 Una mezcla de 6-bromo-2-piridinacarboxaldehído (**54**) (20 g, 108 mmol) y 2-metoxi etanamina (10,3 ml, 8,88 g, 118 mmol) en DCM (1,3 l) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se trató con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (25 g, 118 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (400 ml) y se acidificó a pH = 4 con HCl 1 M (~140 ml). Las dos fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con HCl 0,25 M (2 x 500 ml). Las capas acuosas se combinaron, se basificaron a pH = 9 con NaOH 4 N, se extrajeron con DCM (1 x 500 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, produciendo 25,2 g de **55** (96 %). MS (m/z): 245,1 (M+1).

#### (6-Bromopiridin-2-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (**56**)

- 15 A una solución de **55** (25,19 g, 103 mmol) en THF (32,1 ml) se le añadió Boc<sub>2</sub>O (23,86 ml, 103 mmol) en pequeñas porciones (sólido). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, se concentró, produciendo **56** (37,6 g, rendimiento del 100 %) que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 345,1 (M+1).

#### (6-(7-Clorobenzo[b]tíofen-2-il)piridin-2-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (**57**)

- 20 Una solución de 7-clorotieno[3,2-*b*]piridina (**6**) (4,49 g, 26,6 mmol) en THF (20 ml) se trató con una solución 2,5 M en hexano de *n*-BuLi (11,1 ml, 27,9 mmol) a -78 °C y se dejó en agitación a la misma temperatura durante 45 min. Después, la mezcla de reacción se trató con una solución 1 M en éter de ZnCl<sub>2</sub> (28 ml, 28 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más. Después, la mezcla de reacción se trató con **56** (2,3 g, 6,7 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y se calentó a reflujo durante 2 h. Se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). El extracto se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (usando el gradiente EtOAc al 60-80 %/hexanos como eluyente), produciendo **57** (1,43 g, rendimiento del 50 %). MS (m/z): 434,2 (M+1).

#### 30 (6-(7-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)benzo[b]tíofen-2-il)piridin-2-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (**58**)

Una solución de **57** (1,43 g, 3,3 mmol) y 2-fluoro-4-nitrofenol (**3**) (1,03 g, 6,61 mmol) en difenil éter (30 ml) se agitaron durante una noche a 160 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con THF

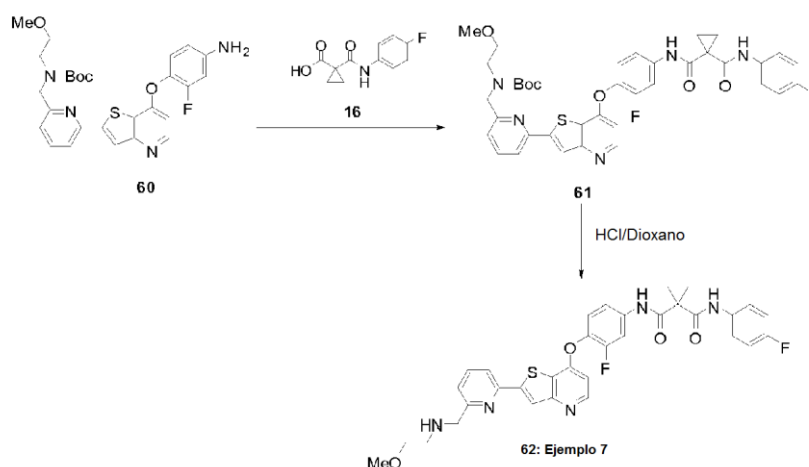


(30 ml), se trató con Et<sub>3</sub>N (1,38 ml, 9,9 mmol) y Boc-anhídrido (1,08 g, 4,95 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (usando el gradiente EtOAc al 70-100 % en hexanos como eluyente), produciendo **58** (850 mg, 5 rendimiento del 47 %). MS (m/z): 555,2 (M+1).

(6-(7-(4-Amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-2-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (**59**)

Una solución de **58** (1 g, 1,81 mmol) y NH<sub>4</sub>Cl (97 mg, 1,8 mmol) en una mezcla 2:1 de EtOH y agua (30 ml) se trató con polvo de hierro (605 mg, 10,8 mmol) y se agitó a reflujo durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se concentró, produciendo el compuesto del título **59** (980 mg, rendimiento del 100 %) que se usó en la siguiente etapa (esquema 18) sin purificación adicional. MS (m/z): 525,2 (M+1).

Esquema 16



## 15 EJEMPLO 7

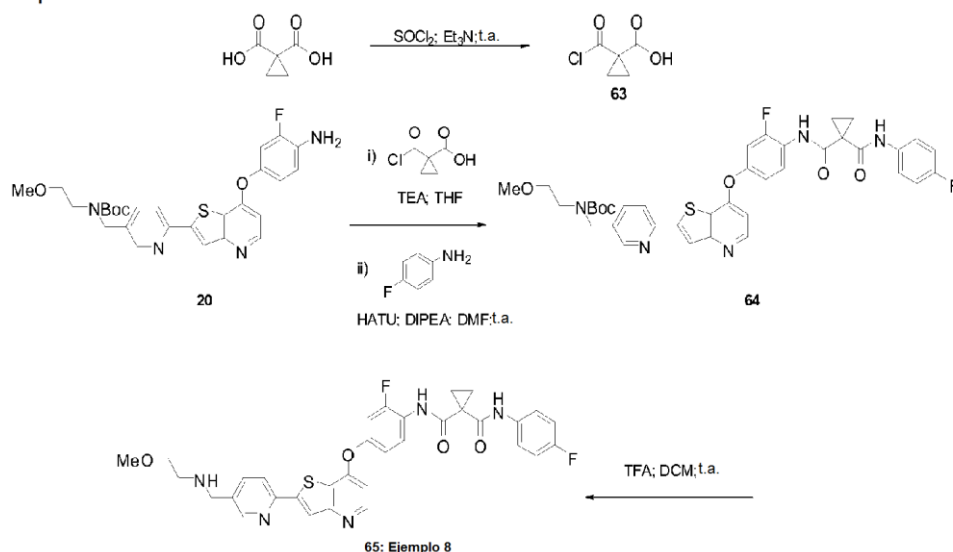
(para referencia) Etapa 1. (6-(7-(2-Fluoro-4-(1-(4-fluorofenilcarbamoyl)ciclopropanocarboxamido)fenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-2-il)metil(2-metoxietil) carbamato de terc-butilo (**61**)

Una solución de **60** (800 mg, 1,53 mmol), ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoyl)ciclopropanocarboxílico (16) [documento US 2007/0004675 A1] (512 mg, 2,3 mmol) y DIPEA (1,1 ml, 6,1 mmol) en DMF (10 ml) se trató con HATU (1162 mg, 3,06 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con H<sub>2</sub>O, NaOH 1 M y NaCl saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (usando EtOAc al 75-85-100 %/hexanos como eluyente), produciendo **61** (495 mg, 45 %). MS (m/z): 730,3 (M+1).

Etapa 2: N-(3-Fluoro-4-(2-(6-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilo)fenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (**62**)

Se burbujeó gas HCl en una solución de **61** (280 mg, 0,38 mmol) en DCM (150 ml). El matraz se tapó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se lavó con NaOH 1 M (2 x 100 ml) y NaCl saturado (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, produciendo el compuesto del título **62** (215 mg rendimiento del 89 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,51 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,13 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 1,41 (s a, 4H). MS (m/z): 630,3 (M+1).

Esquema 17



## EJEMPLO 8

5 (para referencia) Ácido 1-(clorocarbonil)ciclopropanocarboxílico (**63**)

A ácido 1,1-ciclopropanodicarboxílico (1,70 g, 13,1 mmol) en THF seco (50 ml) se le añadió trietilamina (1,9 ml, 1,4 g, 13,7 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de tionilo (0,95 ml, 1,6 g, 13,1 mmol) y la suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Esta suspensión de **63** (~0,26 M) se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

(6-(7-(3-Fluoro-4-(1-(4-fluorofenilcarbamoyl) ciclopropanocarboxamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (**64**).

A anilina **20** (40 mg, 0,076 mmol, Esquema 6) y trietilamina (0,20 ml, 1,4 mmol) en THF (10 ml) a t.a. se le añadió una solución de **63** (1,0 ml, 0,26 mmol) en THF y la mezcla resultante se agitó durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DMF (10 ml) y se añadieron secuencialmente diisopropiletilamina (0,2 ml, 0,14 g, 1,1 mmol), 4-fluoroanilina (50 mg, 0,45 mmol), y HATU (75 mg, 0,20 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a t.a. y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua,  $\text{NaHCO}_3$  sat., y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. La cromatografía de gel de sílice del residuo (eluyente acetato de etilo) proporcionó **64** (34 mg, 61 %). MS (m/z) = 730,5 (M+H).

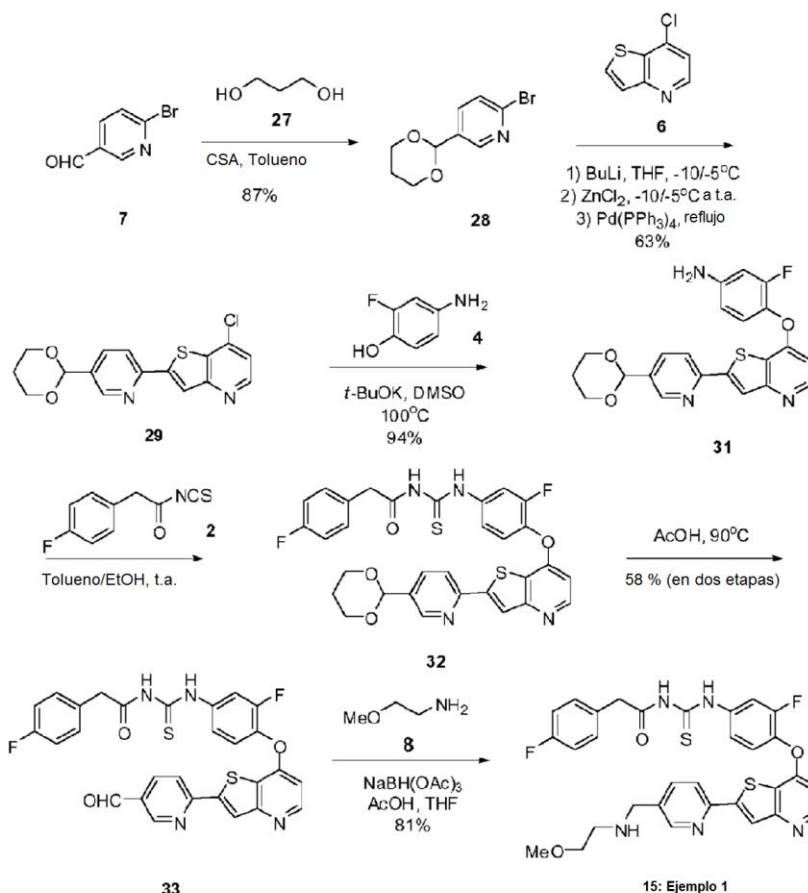
25 N-(2-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (**65**)

A **64** (52 mg, 0,071 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió TFA (3 ml). La solución se agitó durante 24 h y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Aquasil C-18, MeOH al 45 - 90 %/ $\text{H}_2\text{O}$  +  $\text{HCO}_2\text{H}$ , 30 min. elución de gradiente lineal). El eluato se evaporó y se liofilizó. El sólido obtenido se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título **65** (27 mg, rendimiento del 60 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10,66 (s, 1H); 9,95 (s, 1H); 8,55-8,53 (m, 2H); 8,32 (s, 1H); 8,23-8,21 (m, 1H); 7,99 (t, J = 8,8, 1H); 7,88 (dd, J = 8,0, 2,2, 1H); 7,61-7,58 (m, 2H); 7,43-7,40 (m, 1H); 7,19-7,13 (m, 3H); 6,75 (d, J = 5,3, 1H); 3,77 (s, 2H); 3,40 (t, J = 5,7, 2H); 3,23 (s, 3H); 2,64 (t, J = 5,3, 2H); 1,60-1,55 (m, 4H). MS (m/z) = 630,3 (M+H).

## EJEMPLO 1

(para referencia) (versión C)

Esquema 18

Etapa 1: 2-Bromo-5-(1,3-dioxan-2-il)piridina (**28**)

- 5 A una solución de 6-bromopiridina-3-carbaldeído 7 (47,2 g, 254 mmol) en tolueno (130 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 1,3-propanodiol (38,6 g, 508 mmol) y ácido 10-canforsulfónico (2,95 g, 12,69 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo, con eliminación azeotrópica del agua desprendido, durante 1 h, se enfrió a t.a. y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (150 ml) y sol. de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con AE (2 x 150 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir un sólido de color pardo que se trituroó con Et<sub>2</sub>O/Hex (10/150 ml) durante 1 h, y se filtró para dar **28** (53,98 g, 221 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color beige. MS (m/z): 243,1 (M+1)

Etapa 2: 2-(5-(1,3-Dioxan-2-il)piridin-2-il)-7-clorotieno[3,2-b]piridina (**29**)

- 15 A una solución de clorotienopiridina 6 (22,93 g, 135 mmol) en THF (325 ml) a -5 °C/-10 °C en un matraz de fondo redondo de 1 l se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 54,1 ml, 135 mmol) durante 20 min. Después de 30 min, se añadió una solución de cloruro de cinc en éter (1 M, 135 ml, 135 mmol) a -5 °C/-10 °C durante 20 min y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta t.a. Después de 1 h, se añadieron el bromuro **28** (27,5 g, 113 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,953 g, 1,169 mmol) en THF (48,8 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a t.a. y se concentró. El residuo se diluyó con DCM (1000 ml)/H<sub>2</sub>O (800 ml)/NH<sub>4</sub>OH (200 ml), se agitó a t.a. durante 1 h y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml), la fase orgánica y los extractos se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituroó con MTBE (100 ml) y se recogió por filtración (lavado con MTBE, 2 x 20 ml) para dar **29** (23,73 g, 71,3 mmol, rendimiento del 63,3 %) en forma de un sólido de color beige. MS (m/z): 333,1 (M+1)

Etapa 3: 2-(5-(1,3-Dioxan-2-il)piridin-2-il)-7-iloxi)-3-fluoroanilina (**31**)

A una solución de aminofenol **4** (8,40 g, 66,1 mmol) en DMSO (75 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió *tert*-butoxido potásico (8,77 g, 78 mmol). Después de 30 min, se añadió cloruro **29** (20 g, 60,1 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se vertió en agua (300 ml) a 40 °C y la suspensión formada se agitó durante 30 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 30 ml) y se secó al vacío durante 2 h. Después, se trituró con Et<sub>2</sub>O (60 ml) durante 2 h y se recogió por filtración para dar un sólido de color pardo de **31** (23,8 g, 56,2 mmol, rendimiento del 94 %). MS (m/z): 424,1 (M+1)

Etapa 4: *N*-(4-(2-(5-(1,3-Dioxan-2-il)piridin-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoiloil)-2-(4-fluorofenil)acetamida (**32**)

A una solución de isotiocianato **2** (13,17 g, 67,4 mmol) en una mezcla de tolueno (100 ml)/EtOH (100 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml se le añadió anilina **31** (23,8 g, 56,2 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró. El sólido se trituró con tolueno (100 ml) durante 1 h, se recogió por filtración y se lavó con tolueno (20 ml). El sólido se secó al vacío durante 2 h para dar **32** en bruto (35,10 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): 619,1 (M+1)

Etapa 5: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(5-formilpiridin-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)-2-(4-fluorofenil)acetamida (**33**)

Una suspensión de **32** en bruto (35,10 g) en AcOH al 80 % (576 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l se calentó a 90 °C durante 18 h, se enfrió a t.a. para formar un precipitado que se recogió por filtración para dar **33** (18,41 g, 32,8 mmol, rendimiento del 58 % en dos etapas) en forma de un sólido de color beige. MS (m/z): 561,1 (M+1)

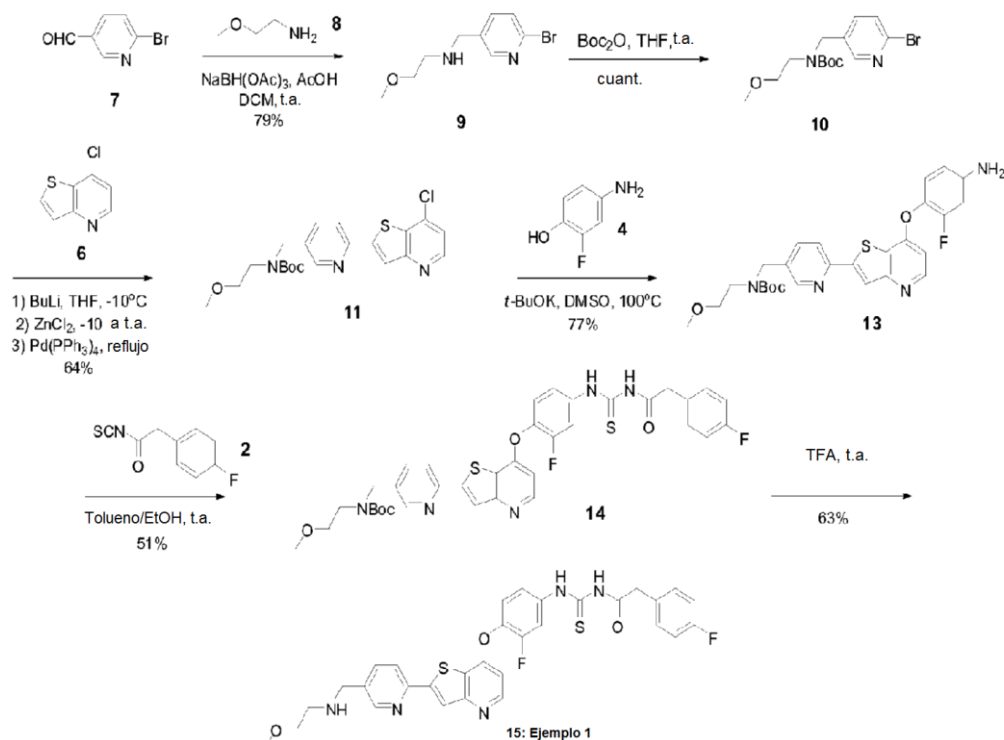
Etapa 6: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietoxi)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-iloxi)fenilcarbamoiloil)-2-(4-fluorofenil)acetamida (**15**)

A una suspensión de aldehído **33** (17,06 g, 30,04 mmol) y 2-metoxietilamina (13,25 ml, 152 mmol) en THF (300 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l se le añadió AcOH (8,71 ml, 152 mmol). Después de 1 h, se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (32,2 g, 152 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a t.a. y después se inactivó con HCl 2 M (300 ml). Después de 1 h, se añadió NaOH 2 N (350 ml) hasta pH 11 y la mezcla se concentró. El sólido se sometió a purificación cromatográfica a través de una capa de gel de sílice, eluyente MeOH al 2 %-10 %/DCM, para dar **15** (8,59 g, 13,86 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z): 620,2 (M+1)

### 35 EJEMPLO 1

(versión D)

Esquema 19

Etapa 1: *N*-((6-Bromopiridin-3-il)metil)-2-metoxietanamina (**9**)

- 5 A una solución de color amarillo oscuro de 6-bromopiridina-3-carbaldeído **7** (30 g, 161 mmol) en  $\text{DCM}$  (300 ml) y 2-metoxietilamina **8** (1,05 equiv., 14,72 ml, 169 mmol) en un matraz de fondo redondo de 1 l se le añadió ácido acético (1 equiv., 9,23 ml, 161 mmol). Después de 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,05 equiv., 35,9 g, 169 mmol) durante 10 min y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se inactivó con  $\text{HCl}$  al 10 % (200 ml). Las dos capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con  $\text{HCl}$  al 10 % (2 x 100 ml). Las capas acuosas se combinaron, se basificaron a  $\text{pH} = 9$  con  $\text{NaOH}$  4 M (450 ml), se extrajeron con AE (3 x 150 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron para proporcionar **9** en forma de un aceite de color pardo que puede usarse en bruto en la siguiente etapa (31,1 g, 127 mmol, rendimiento del 79 %). MS ( $m/z$ ): 245,1 ( $M+1$ )

15 Etapa 2: terc-butilo (6-bromopiridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato (**10**)

- La amina **9** (36,64 g, 149 mmol) se disolvió en  $\text{THF}$  (60 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml para dar una solución de color pardo. A esta solución se le añadió en pequeñas porciones Boc-anhídrido sólido (1,03 equiv., 33,6 g, 154 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 horas, se evaporó a sequedad y el residuo se secó en la bomba de vacío durante unos minutos para proporcionar **10** (en forma de un aceite de color pardo) que se usó en bruto en la siguiente etapa (55,12 g, 160 mmol, cuant.). MS ( $m/z$ ): 345,1 ( $M+1$ )

Etapa 3: *N*-((6-(7-Clorobenzo[*b*]tiofen-2-il)piridin-3-il)metil)-2-metoxi etanamina (**11**)

- 25 A una solución de 7-clorotieno[3,2-*b*]piridina **6** (7,37 g, 43,4 mmol, 1,5 equiv.) en  $\text{THF}$  (70 ml) a  $-10^\circ\text{C}$  en un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió  $n\text{-BuLi}$  (17,38 ml, 43,4 mmol, 1,5 equiv.). Después de 1 h, se añadió  $\text{ZnCl}_2$  (1 M en éter) (43,4 ml, 43,4 mmol, 1,5 equiv.) a  $-10^\circ\text{C}$  y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta t.a. Después de 1 h, se añadieron  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,669 g, 0,579 mmol, 0,02 equiv.) y bromuro **10** (10 g, 29 mmol, 1 equiv.) en  $\text{THF}$  (10,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. Al sólido se le añadieron  $\text{DCM}$  (200 ml)/agua (160 ml)/ $\text{NH}_4\text{OH}$  (40 ml) y la mezcla resultante (una emulsión) se agitó durante 1 h. A la emulsión se le añadió salmuera (50 ml) y la agitación se continuó durante 10 min más. Después, la mezcla se filtró a través de un filtro de papel y las fases se separaron. La fase

acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a sequedad. Al sólido se le añadió MTBE (30 ml) y la suspensión se agitó durante 30 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con MTBE (2 x 5 ml) y se secó para proporcionar **11** en forma de un sólido de color beige (8,02 g, rendimiento del 64 %). MS (m/z): 434,2 (M+1).

5

Etapa 4: (6-(7-(4-amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (**13**)

10 A una solución de 4-amino-2-fluorofenol (10,55 g, 83 mmol, 1,2 equiv.) en DMSO (150 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió terc-butóxido potásico al 95 % (10,08 g, 90 mmol, 1,3 equiv.). Después de 30 min, se añadió **11** (30 g, 69,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (400 ml) a 40-45 °C y se agitó durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 50 ml) y se secó al vacío durante una noche. El sólido se trituroó con MTBE (200 ml) durante 3 h y se filtró para dar **13** en forma de un sólido de color beige (28,00 g, rendimiento del 77 %). MS (m/z): 525,3 (M+1).

15

Etapa 5: (6-(7-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi) tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (**14**)

20 A una suspensión de isotiocianato **2** (5,50 g, 28,2 mmol) en una mezcla de tolueno (20 ml)/EtOH (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml se le añadió anilina **13** (10 g, 19,06 mmol) en una mezcla de tolueno (50 ml)/EtOH (50 ml). Después de 30 min, a la mezcla de reacción se le añadió más cantidad de isotiocianato **2** (1 g, 5,12 mmol) en una mezcla de tolueno (5 ml)/EtOH (5 ml), que se agitó a t.a. durante 45 min más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se co-evaporó con MeOH (40 ml) a sequedad. Finalmente, se añadió MeOH (80 ml) al residuo seco para producir un precipitado que se agitó a temperatura ambiente durante 25 14 h, se recogió por filtración y se secó durante 2 h al vacío para proporcionar **14** en forma de un sólido de color beige (7 g, rendimiento del 51 %). MS (m/z): 720,3 (M+1)

Etapa 6: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilo)fenil)carbamotioil)-2-(4-fluorofenil)acetamida (**15**)

30

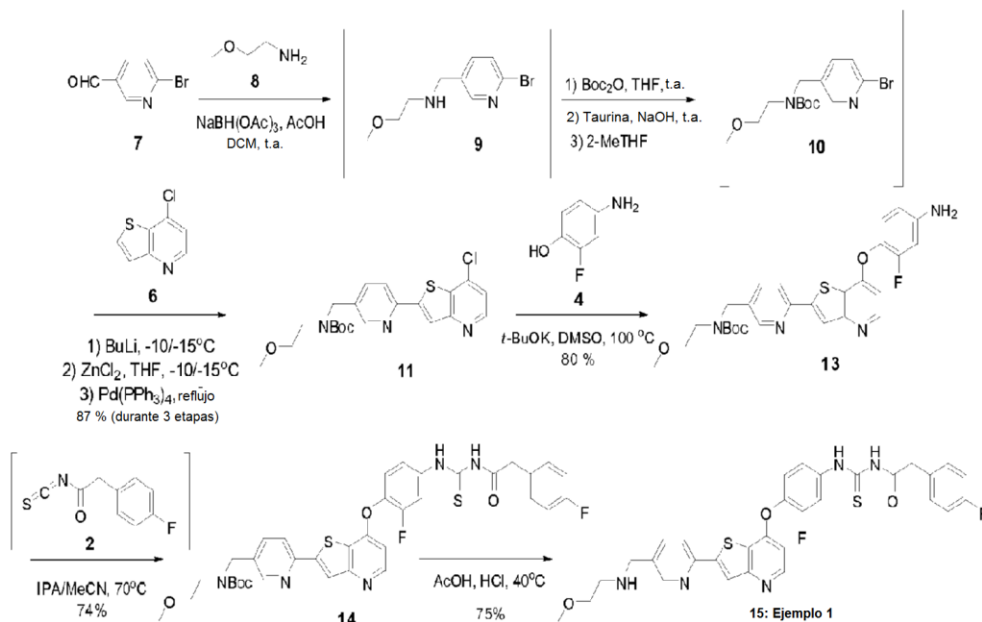
Al sólido **14** (7,00 g, 9,72 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió TFA (20 ml). La adición era un poco exotérmica. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, después se concentró y se co-evaporó con MTBE (2 x 100 ml) para obtener un sólido que se trituroó con MTBE (80 ml) durante 2 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con MTBE (2 x 10 ml) y se secó al vacío durante 1 h. El sólido seco se repartió entre la mezcla de DCM/MeOH: 35 (9/1, 300 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (200 ml). Las fases se separaron. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con DCM/MeOH: 9/1 (2 x 150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo sólido se trituroó con AE (40 ml) durante 1 h, se recogió por filtración, se lavó con AE (2 x 5 ml) y se secó al vacío durante 1 h para proporcionar **15** en forma de un sólido de color beige (3,77 g, rendimiento del 63 %). MS (m/z): 620,6 (M+1).

40

EJEMPLO 1

(versión E)

Esquema 20



Etapas 1-3 (combinadas): (6-(7-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (**11**)

- 5 A una solución de 6-bromopiridina-3-carboxaldehído (**7**) (20 g, 113 mmol) en DCM (240 ml) enfriada a 0-5 °C se le añadió 2-metoxietilamina (**8**) (24,23 g, 323 mmol, 3 equiv.) durante 5 min seguido de AcOH (1,05 equiv., 6,46 ml, 113 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0-5 °C y después durante 30 min a t.a. Se añadió en porciones  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h más. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl acuoso al 10 % (160 ml). Las capas se separaron. La fase orgánica se recogió y se extrajo con HCl acuoso al 10 % (2 x 100 ml). La fase acuosa original (también ácida) y los extractos ácidos se combinaron y se basificaron a pH 9 con NaOH 4 M (500 ml). La solución básica se extrajo con DCM (3 x 200 ml). La fase orgánica se recogió, se lavó con agua (3 x 250 ml) y salmuera (400 ml) y después se concentró hasta un volumen de 100-120 ml. Se añadió THF (250 ml) y la solución resultante se concentró hasta un volumen de 100-120 ml. Se añadió una segunda porción de THF (250 ml) y la solución resultante que contenía *N*-((6-bromopiridin-3-il)metil)-2-metoxietanamina en bruto (**9**) se concentró de nuevo hasta un volumen de 215 a 230 ml.
- 10 La fase orgánica se recogió y se extrajo con HCl acuoso al 10 % (2 x 100 ml). La fase acuosa original (también ácida) y los extractos ácidos se combinaron y se basificaron a pH 9 con NaOH 4 M (500 ml). La solución básica se extrajo con DCM (3 x 200 ml). La fase orgánica se recogió, se lavó con agua (3 x 250 ml) y salmuera (400 ml) y después se concentró hasta un volumen de 100-120 ml. Se añadió THF (250 ml) y la solución resultante se concentró hasta un volumen de 100-120 ml. Se añadió una segunda porción de THF (250 ml) y la solución resultante que contenía *N*-((6-bromopiridin-3-il)metil)-2-metoxietanamina en bruto (**9**) se concentró de nuevo hasta un volumen de 215 a 230 ml.
- 15 ((6-bromopiridin-3-il)metil)-2-metoxietanamina en bruto (**9**) se concentró de nuevo hasta un volumen de 215 a 230 ml.

- A esta solución se le añadió  $\text{Boc}_2\text{O}$  (30 ml, 129 mmol, 1,2 equiv.) durante 15 min y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió lentamente una solución de taurina (1,5 equiv., 20,22 g, 162 mmol) en NaOH 2 M (1,5 equiv., 81 ml) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h. Finalmente, se añadieron una solución de NaOH 1 N (100 ml) y 2-MeTHF (251 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron. La fase orgánica se recogió, se lavó con una solución 1 N de NaOH (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml) después se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró hasta un volumen de 50-60 ml que contenía (6-bromopiridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (**10**). La solución de **10** se usó en la siguiente etapa.
- 20 (1,5 equiv., 81 ml) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h. Finalmente, se añadieron una solución de NaOH 1 N (100 ml) y 2-MeTHF (251 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron. La fase orgánica se recogió, se lavó con una solución 1 N de NaOH (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml) después se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró hasta un volumen de 50-60 ml que contenía (6-bromopiridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (**10**). La solución de **10** se usó en la siguiente etapa.

- 25 A una solución de 7-clorotieno[3,2-*b*]piridina (**6**, esquema 1) (27,4 g, 162 mmol, 1,5 equiv.) en THF (260 ml de -10 a -15 °C) se le añadió *n*-BuLi (65,2 ml, 2,5 M en hexano, 1,5 equiv., 162 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó de -10 a -15 °C durante 30 minutos y después se añadió a través de una cánula a una suspensión de cloruro de cinc (1,5 equiv., 22,03 g, 162 mmol) en THF (100 ml) de -10 a -15 °C durante un periodo de 15 min. La mezcla de reacción combinada se agitó durante 15 min de -10 a -15 °C, y después a t.a. durante 45 min más.
- 30 La mezcla de reacción combinada se agitó durante 15 min de -10 a -15 °C, y después a t.a. durante 45 min más.

Se disolvió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (2,49 g, 2,15 mmol, 0,02 equiv.) en la solución de (6-bromopiridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (**10**) (hecho durante la etapa 2). Esta solución agrupada se añadió a la mezcla de

reacción que se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después del enfriamiento a t.a., se añadieron 2-MeTHF (400 ml), agua (400 ml) y  $\text{NH}_4\text{OH}$  (270 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con 2-MeTHF (2 x 200 ml). La fase orgánica y los extractos se combinaron, se lavaron con agua (250 ml) y salmuera (250 ml) y se concentraron a sequedad. El residuo sólido de color pardo se trituró con MTBE (135 ml) durante 1 h, se recogió por filtración y se lavó con MTBE (2 x 30 ml). El producto se secó en un horno de vacío (45 °C) para proporcionar el compuesto del título **11** en forma de un sólido de color beige (40,65 g, 94 mmol, rendimiento del 87 % durante tres etapas).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8,64(d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,52(d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,39(s, 1H), 8,27(d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80(dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,57(d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,48(s, 2H), 3,46-3,20(m, 4H), 3,22(s, 3H), 1,48-1,30 (m, 9H). M + H : 434,2

Etapas 4: (6-(7-(4-amino-2-fluorofenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (**13**)

A una solución de 4-amino-2-fluorofenol (**4**, esquema 1) (14,29 g, 112 mmol, 1,2 equiv.) en DMSO (117 ml) se le añadió terc-butoxido potásico (13,66 g, 122 mmol, 1,3 equiv.) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 minutos. Se añadió (6-(7-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (**11**) (40,65 g, 94 mmol, 1 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 h. Se añadieron cantidades adicionales del fenol **4** (0,83 g, 6,53 mmol, 0,07 equiv.) en DMSO (5 ml) y terc-butoxido potásico (1,05 g, 9,38 mmol, 0,1 equiv.) a la mezcla de reacción que se calentó a 100 °C durante 30 min más. Después del enfriamiento a t.a., la mezcla de reacción se vertió en agua (900 ml) a 40 °C durante 15 min. Después de agitar durante 15 min a 40 °C, la mezcla se enfrió a t.a. durante 1 h. El sólido se recogió por filtración y la torta se lavó con agua (2 x 115 ml). El producto se secó al vacío durante 16 h, después se trituró con MTBE (115 ml) durante 1 h, se recogió por filtración y la torta se lavó con MTBE (2 x 20 ml). El producto se secó en un horno de vacío (45 °C) para proporcionar el compuesto del título **13** en forma de un sólido de color beige (44,02 g, 84 mmol, rendimiento del 90 %).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8,51(d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50(d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,30(s, 1H), 8,24(d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78(dd, J = 2,4 y 8,0 Hz, 1H), 7,12(dd, J = 9,2 Hz, 1H), 6,60(dd, J = 0,4 y 5,6 Hz, 1H), 6,54(dd, J = 2,4 y 13,0 Hz, 1H), 6,45(ddd, J = 0,4, 2,4 y 9,2 Hz, 1H), 5,55(s, 2H), 4,47(s, 2H), 3,48-3,32(m, 4H), 3,22(s, 3H), 1,48-1,30(m, 9H). M + H: 525,3

Etapas 5: (6-(7-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tioureido)fenoxi)tieno[3,2-*b*]piridin-2-il)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (**14**)

A una solución de ácido 4-fluorofenilacético (**1**, esquema 1) (26,5 g, 172 mmol) en DCM (93 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (2 equiv., 30,1 ml, 344 mmol) durante 5 min y DMF (0,005 equiv., 0,067 ml, 0,86 mmol) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h y después se concentró. El DCM residual se retiró como un azeótropo con tolueno (2 x 20 ml) para proporcionar el intermedio cloruro de 2-(4-fluorofenil)acetilo (**1a**) (30,85 g, 179 mmol, rendimiento cuantitativo asumido) en forma de un aceite de color amarillo. Parte de ese material se usó tal cual en la siguiente etapa.

A una solución de **1a** en bruto (27,4 g, 159 mmol) de la etapa anterior en MeCN (159 ml) se le añadió tiocianato de amonio (12,69 g, 167 mmol, 1,05 equiv.). La suspensión de color amarillo fina se calentó a 50 °C durante 1 h. Después del enfriamiento a 0 °C, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y la torta se lavó con MeCN (10 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron hasta un volumen de 30-40 ml, se enfriaron de nuevo a 0 °C y se filtraron a través de una capa de Celite. La torta se lavó con MeCN (10 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron al mismo volumen de 30-40 ml. La solución resultante contenía isotiocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo (**2**, rendimiento cuantitativo asumido, Método B). La mitad de esta solución se usó en la siguiente etapa.

A una solución de **13** (39,02 g, 74,4 mmol, 1 equiv.) en IPA (780 ml.) a 70 °C se le añadió una solución de **2** en bruto en MeCN (19,5 ml) de la etapa anterior, durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 20 min. Después del enfriamiento a t.a. durante 2 h, la mezcla de reacción se convirtió en una suspensión y se agitó a t.a. durante 14 h más. Después del enfriamiento a 0 °C, el sólido se recogió por filtración y la torta de producto se lavó con IPA frío (50 ml), y después se secó al vacío para producir el compuesto del título **14** en forma de un sólido de color beige (47,62 g, 66,2 mmol, rendimiento del 89 %).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12,48(s, 1H), 11,84(s, 1H), 8,55(d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,51(d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,34(s, 1H), 8,26(d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,4(dd, J = 2,0 y 13,2 Hz, 1H), 7,79(dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,58-7,50(m, 2H), 7,42-



7,35(m, 2H), 7,23-7,15(m, 2H), 6,68(d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,47(s, 2H), 3,83(s, 2H), 3,48-3,32(m, 4H), 3,22(s, 3H), 1,50-1,30(m, 9H). M + H: 720,2

Etapa 6: *N*-(3-Fluoro-4-(2-(5-((2-metoxietilamino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-*b*]piridina-7-iloxi)fenilcarbamotioil)-2-(4-fluorofenil)acetamida (**15**)

A una suspensión de **14** (45,06 g, 62,6 mmol, 1 equiv.) en AcOH (338 ml) se le añadió HCl 1 N (188 ml) durante 1 min. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 2 h. Después del enfriamiento a t.a., se añadió agua (676 ml). La mezcla de reacción se convirtió en una suspensión y se agitó a t.a. durante 15 min. El sólido se recogió por filtración y la torta de producto se lavó con agua (2 x 100 ml) y después se secó al vacío durante 30 min para proporcionar una sal clorhidrato en bruto de **15** en forma de un sólido de color blanco.

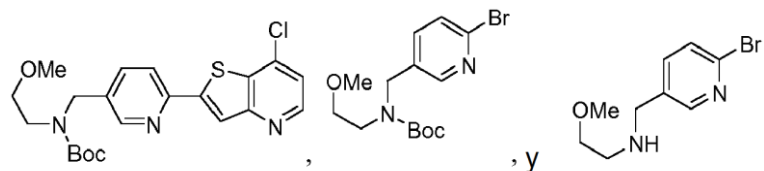
A una suspensión de sal clorhidrato en bruto de **15** en THF (300 ml) se le añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 l). Después de 2 h, se añadió EtOAc (1,2 l) y la mezcla se agitó a t.a. durante 10 min. Las capas se separaron. La fase acuosa se recogió, se extrajo con una mezcla de EtOAc (400 ml) y THF (100 ml). La capa orgánica y el extracto se combinaron, se lavaron con salmuera (600 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta un volumen de 120-140 ml. Se añadió EtOAc (120 ml) a esta solución que se concentró una vez más de nuevo hasta un volumen de 120-140 ml. Se añadió EtOAc (120 ml) por tercera vez, y la solución se concentró de nuevo hasta un volumen de 120-140 ml para formar una suspensión. El sólido se recogió por filtración, se lavó con EtOAc (2 x 40 ml) y después se secó al vacío durante 17 h para proporcionar el compuesto del título **15** en forma de un sólido de color beige (29,14 g, 47 mmol, rendimiento del 75 %).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,58(d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,55(d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,34(s, 1H), 8,25(d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,04(dd, J = 1,6 y 13,2 Hz, 1H), 7,92(dd, J = 2,0 y 8,4 Hz, 1H), 7,58-7,52(m, 2H), 7,42-7,35(m, 2H), 7,22-7,16(m, 2H), 6,68(dd, J = 0,8 y 5,2 Hz, 1H), 3,83(s, 4H), 3,42(t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,24(s, 3H), 2,70(t, J = 5,6 Hz, 2H). M + H: 620,2

**Métodos analíticos.** La pureza de ambos compuestos diana y los intermedios sintéticos se determinaron por un método HPLC convencional usando un gradiente de H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 %)/MeOH (ácido fórmico al 0,05 %) como una fase móvil en una columna Agilent Zorbax XDB-C8 50 x 4,6 mm (3,5 µm) y/o una columna Thermo Aquasil C18 100 x 4,6 mm (5 µm).

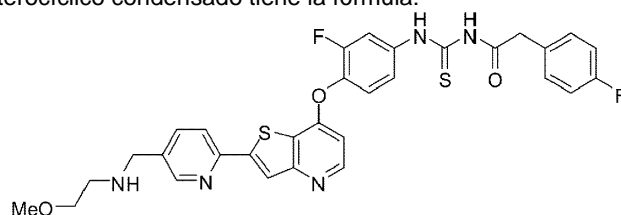
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en



5

2. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 para preparar un compuesto de tipo heterocíclico condensado o intermedios que son útiles en la fabricación del compuesto de tipo heterocíclico condensado, en el que el compuesto de tipo heterocíclico condensado tiene la fórmula:



10