

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 230**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|--------------------|-----------|-------------------|-----------|
| C07D 239/26 | (2006.01) | A61P 35/00 | (2006.01) |
| C07D 401/06 | (2006.01) | | |
| C07D 401/14 | (2006.01) | | |
| C07D 405/14 | (2006.01) | | |
| C07D 409/14 | (2006.01) | | |
| C07D 413/14 | (2006.01) | | |
| C07D 471/04 | (2006.01) | | |
| C07D 487/08 | (2006.01) | | |
| A61K 31/505 | (2006.01) | | |
| A61K 31/506 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2011 PCT/EP2011/051061**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2011 WO11092198**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2011 E 11701130 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2528903**

54 Título: **5-Alquinil-pirimidinas**

30 Prioridad:

26.01.2010 EP 10151723

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

26.01.2017

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**SCHNEIDER, SIEGFRIED;
KESSLER, DIRK;
VAN DER VEEN, LARS y
WUNBERG, TOBIAS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

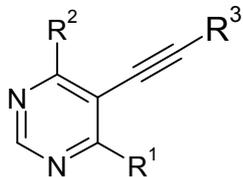
ES 2 598 230 T3

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

5-Alquinil-pirimidinas

La presente invención se refiere a nuevas 5-alquinil-pirimidinas de fórmula general (1)



(1),

- 5 en la que los grupos R¹ a R³ tienen los significados que se indican en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, a los isómeros de los mismos, a métodos para preparar estas alquinil-pirimidinas y a su uso como medicamentos.

Antecedentes de la invención

- 10 Ya se ha demostrado que varias proteína cinasas son moléculas diana adecuadas para la intervención terapéutica en una diversidad de indicaciones, por ejemplo cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. Puesto que un alto porcentaje de los genes implicados en el desarrollo del cáncer que se han identificado hasta la fecha codifican cinasas, estas enzimas son moléculas diana atractivas, en particular, para la terapia del cáncer.

- 15 La ruta de la fosfoinosítido 3-cinasa (PI3K) está activada en un amplio espectro de cánceres humanos. Esto puede ocurrir por una mutación de PI3K que tiene como resultado la activación de la cinasa, o indirectamente por inactivación del supresor conocido como homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN). En ambos casos, se induce una activación de la cascada de señalización que promueve la transformación de células tanto *in vitro* como *in vivo*. Dentro de la cascada, la familia de enzimas PI3K y la cinasa mTOR juegan un papel fundamental. La familia PI3K comprende 15 lípido cinasas con distintas especificidades de sustrato, patrones de expresión y modos de regulación. Desempeñan un papel importante en numerosos métodos celulares tales como, por ejemplo, métodos de crecimiento y diferenciación celular, el control de cambios citoesqueléticos y la regulación de métodos de transporte intracelular. En base a su especificidad *in vitro* para algunos sustratos de fosfoinosítidos, las PI3-cinasas pueden dividirse en diferentes categorías. La diana en mamíferos de la rapamicina (mTOR) es una serina/treonina cinasa relacionada con las lípido cinasas de la familia PI3-cinasa. Existe en dos complejos, mTORC1 y mTORC2, que se regulan de diferente manera, tienen distintas especificidades de sustrato y son sensibles de diferente forma a la rapamicina. El papel central de mTOR en el control de rutas claves en el crecimiento y la supervivencia celular ha provocado interés en el descubrimiento de inhibidores de mTOR que se unen al sitio del ATP y, por lo tanto, se dirigen tanto a mTORC2 como a mTORC1. Como consecuencia, la inhibición de la ruta de PI3K, particularmente mediada por PI3K y mTOR, ha aparecido como un objetivo atractivo para la terapia del cáncer.

- 30 En el documento WO2006044823 se describen 5-alquinil-pirimidinas, por ejemplo, como compuestos que inhiben proteína cinasas.

El documento WO 2008/155140 da a conocer 5-alquinil-pirimidinas como inhibidores de la Tie2 cinasas, que se pueden utilizar para tratar el cáncer. Los compuestos descritos en el documento WO 2008/155140 tienen un fenilo sustituido en la posición 2 del anillo de pirimidina.

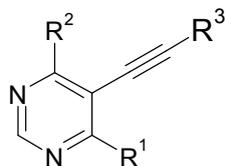
- 35 El documento WO 2006/103449 también describe 5-alquinil-pirimidinas que tienen un grupo amino en el anillo de pirimidina. Estos compuestos se pueden utilizar como inhibidores de la Tie2 cinasa en el tratamiento del cáncer.

Matulenko et al. (Bioorganic & Medicinal Chemistry, 15, 2007, 1586-1605) describe 4-amino-5-aryl-6-arylethylpirimidinas como inhibidores de adenosina cinasa para indicaciones terapéuticas sobre el SNC.

Descripción detallada de la invención

- 40 Ahora se ha descubierto, sorprendentemente, que los compuestos de fórmula general (1), en la que los grupos R¹ a R⁴, m y n tienen los significados que se indican a continuación, actúan como inhibidores de cinasas. En particular, los compuestos de la invención inhiben las cinasas PI3K y mTOR. Así, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de las cinasas, y caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anormal, como por ejemplo el cáncer.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (1)



(1),

en la que

5 R^3 representa piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo, etilo, amino, metilamino, etilamino, iguales o diferentes; y

R^1 representa fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^5 iguales o diferentes y

R^2 representa alquilo C_{1-4} , y

cada R^5 representa un grupo seleccionado entre R^m y R^n ; y

10 cada R^m independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, y R^m está opcionalmente sustituido con uno o más R^n y/o R^{04} iguales o diferentes,

15 cada R^n representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre =O, $-OR^0$, haloalquiloxi C_{1-3} , $-OCF_3$, $-OCHF_2$, =S, $-SR^0$, =NR⁰, =NOR⁰, =NNR⁰R⁰¹, =NN(R^s)C(O)NR⁰R⁰¹, $-NR^0R^{01}$, $-ONR^0R^{01}$, $-N(OR^0)R^{01}$, $-N(R^s)NR^0R^{01}$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, =N₂, -N₃, $-S(O)R^0$, $-S(O)OR^0$, $-S(O)_2R^0$, $-S(O)_2OR^0$, $-S(O)NR^0R^{01}$, $-S(O)_2NR^0R^{01}$, $-OS(O)R^0$, $-OS(O)_2R^0$, $-OS(O)_2OR^0$, $-OS(O)NR^0R^{01}$, $-OS(O)_2NR^0R^{01}$, $-C(O)R^0$, $-C(O)OR^0$, $-C(O)SR^0$, $-C(O)NR^0R^{01}$, $-C(O)N(R^s)NR^0R^{01}$, $-C(O)N(R^s)OR^0$, $-C(NR^s)NR^0R^{01}$, $-C(NOH)R^0$, $-C(NOH)NR^0R^{01}$, $-OC(O)R^0$, $-OC(O)OR^0$, $-OC(O)SR^0$, $-OC(O)NR^0R^{01}$, $-OC(NR^s)NR^0R^{01}$, $-SC(O)R^0$, $-SC(O)OR^0$, $-SC(O)NR^0R^{01}$, $-SC(NR^s)NR^0R^{01}$, $-N(R^s)C(O)R^0$, $-N[C(O)R^0][C(O)R^{01}]$, $-N(OR^s)C(O)R^0$, $-N(R^s)C(NR^{s1})R^0$, $-N(R^s)N(R^{s1})C(O)R^0$, $-N[C(O)R^{02}][NR^0R^{01}]$, $-N(R^s)C(S)R^0$, $-N(R^s)S(O)R^0$, $-N(R^s)S(O)OR^0$, $-N(R^s)S(O)_2R^0$, $-N[S(O)_2R^0][S(O)_2R^{01}]$, $-N(R^s)S(O)_2OR^0$, $-N(R^s)S(O)_2NR^0R^{01}$, $-N(R^s)[S(O)_2]_2R^0$, $-N(R^s)C(O)OR^0$, $-N(R^s)C(O)SR^0$, $-N(R^s)C(O)NR^0R^{01}$, $-N(R^s)C(O)NR^{s1}NR^0R^{01}$, $-N(R^s)N(R^{s1})C(O)NR^0R^{01}$, $-N(R^s)C(S)NR^0R^{01}$, $-[N(R^s)C(O)]_2R^0$, $-N(R^s)[C(O)]_2R^0$, $-N\{[C(O)]_2R^0\} \{[C(O)]_2R^{01}\}$, $-N(R^s)[C(O)]_2OR^0$, $-N(R^s)[C(O)]_2NR^0R^{01}$, $-N\{[C(O)]_2OR^0\} \{[C(O)]_2OR^{01}\}$, $-N\{[C(O)]_2NR^0R^{01}\} \{[C(O)]_2NR^{02}R^{03}\}$, $-[N(R^s)C(O)]_2OR^0$, $-N(R^s)C(NR^{s1})OR^0$, $-N(R^s)C(NOH)R^0$, $-N(R^s)C(NR^{s1})SR^0$, $-N(R^s)C(NR^{s1})NR^0R^{01}$ y $-N=C(R^s)NR^0R^{01}$ y cada R^0 , R^{01} , R^{02} y R^{03} independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, donde R^0 junto con R^{01} y/o R^s y/o R^{c1} y/o R^{c2} y/o R^{c3} o R^{c2} junto con R^{c3} pueden formar un resto heterocicloalquilo mono- o bi-cíclico de 3-8 miembros a través de un átomo compartido de C-, N-, O- o S-, o donde R^0 junto con R^{01} puede formar un resto heterocicloalquilo espirocíclico de 3-14 miembros a través de un átomo compartido de C-, N-, O- o S- y donde R^0 , R^{01} , R^{02} y R^{03} independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más R^p y/o R^{q4} , iguales o diferentes, y

35 cada R^p representa un grupo adecuado y uno independientemente de otro se selecciona entre =O, $-OR^q$, haloalquiloxi C_{1-3} , $-OCF_3$, $-OCHF_2$, =S, $-SR^q$, =NR^q, =NOR^q, =NNR^qR^{q1}, =NN(R^s)C(O)NR^qR^{q1}, $-NR^qR^{q1}$, $-ONR^qR^{q1}$, $-N(R^s)NR^qR^{q1}$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, =N₂, -N₃, $-S(O)R^q$, $-S(O)OR^q$, $-S(O)_2R^q$, $-S(O)_2OR^q$, $-S(O)NR^qR^{q1}$, $-S(O)_2NR^qR^{q1}$, $-OS(O)R^q$, $-OS(O)_2R^q$, $-OS(O)_2OR^q$, $-OS(O)NR^qR^{q1}$, $-OS(O)_2NR^qR^{q1}$, $-C(O)R^q$, $-C(O)OR^q$, $-C(O)SR^q$, $-C(O)NR^qR^{q1}$, $-C(O)N(R^s)NR^qR^{q1}$, $-C(O)N(R^s)OR^q$, $-C(NR^s)NR^qR^{q1}$, $-C(NOH)R^q$, $-C(NOH)NR^qR^{q1}$, $-OC(O)R^q$, $-OC(O)OR^q$, $-OC(O)SR^q$, $-OC(O)NR^qR^{q1}$, $-OC(NR^s)NR^qR^{q1}$, $-SC(O)R^q$, $-SC(O)OR^q$, $-SC(O)NR^qR^{q1}$, $-SC(NR^s)NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)C(O)R^q$, $-N[C(O)R^q][C(O)R^{q1}]$, $-N(OR^s)C(O)R^q$, $-N(R^s)C(R^{s1})R^q$, $-N(R^s)N(R^{s1})C(O)R^q$, $-N[C(O)R^{q2}][NR^qR^{q1}]$, $-N(R^s)C(S)R^q$, $-N(R^s)S(O)R^q$, $-N(R^s)S(O)OR^q$, $-N(R^s)S(O)_2R^q$, $-N[S(O)_2R^q][S(O)_2R^{q1}]$, $-N(R^s)S(O)_2OR^q$, $-N(R^s)S(O)_2NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)[S(O)_2]_2R^q$, $-N(R^s)C(O)OR^q$, $-N(R^s)C(O)OSR^q$, $-N(R^s)C(O)NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)C(O)NR^{s1}NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)N(R^{s1})C(O)NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)C(S)NR^qR^{q1}$, $-[N(R^s)C(O)][N(R^{q1})C(O)]R^q$, $-N(R^s)[C(O)]_2R^q$, $-N\{[C(O)]_2R^q\} \{[C(O)]_2R^{q1}\}$, $-N(R^s)[C(O)]_2OR^q$, $-N(R^s)[C(O)]_2NR^qR^{q1}$, $-N\{[C(O)]_2OR^q\} \{[C(O)]_2OR^{q1}\}$, $-N\{[C(O)]_2NR^qR^{q1}\} \{[C(O)]_2NR^{q2}R^{q3}\}$, $-[N(R^s)C(O)][N(R^{s1})C(O)]OR^q$, $-N(R^s)C(NR^{s1})OR^q$, $-N(R^s)C(NOH)R^q$, $-N(R^s)C(NR^{s1})SR^q$, $-N(R^s)C(NR^{s1})NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)C(=N-CN)NR^qR^{q1}$ y $-N=C(R^s)NR^qR^{q1}$, y

50 cada R^q , R^{q1} , R^{q2} , R^{q3} y R^{q4} independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, donde R^q junto con R^{q1} y/o R^{q2} y/o R^{q3} y/o R^s pueden formar un resto heterocicloalquilo de 3-8 miembros a través de un átomo C-, N-, O- o S- compartido, y donde R^q , R^{q1} , R^{q2} ,

R^{Q3} y R^{Q4} independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más R^f y/o R^{S4} iguales o diferentes, y

cada R^f representa un grupo adecuado y, en cada caso se selecciona independientemente uno de otro entre =O, -OR^s, haloalquiloxi C₁₋₃, -OCF₃, -OCHF₂, =S, -SR^s, =NR^s, =NOR^s, =NNR^sR^{s1}, =NN(R^t)C(O)NR^sR^{s1}, -NR^sR^{s1}, -ONR^sR^{s1}, -N(R^h)NR^sR^{s1}, halógeno, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^s, -S(O)OR^s, -S(O)₂R^s, -S(O)₂OR^s, -S(O)NR^sR^{s1}, -S(O)₂NR^sR^{s1}, -OS(O)R^s, -OS(O)₂R^s, -OS(O)₂OR^s, -OS(O)NR^sR^{s1}, -OS(O)₂NR^sR^{s1}, -C(O)R^s, -C(O)OR^s, -C(O)SR^s, -C(O)NR^sR^{s1}, -C(O)N(R^t)NR^sR^{s1}, -C(O)N(R^t)OR^s, -C(NR^t)NR^sR^{s1}, -C(NOH)R^s, -C(NOH)NR^sR^{s1}, -OC(O)R^s, -OC(O)OR^s, -OC(O)SR^s, -OC(O)NR^sR^{s1}, -OC(NR^t)NR^sR^{s1}, -SC(O)R^s, -SC(O)OR^s, -SC(O)NR^sR^{s1}, -SC(NR^t)NR^sR^{s1}, -N(R^t)C(O)R^s, -N[C(O)R^s][C(O)R^{s1}], -N(O^t)C(O)R^s, -N(R^t)C(NR^{t1})R^s, -N(R^t)N(R^{t1})C(O)R^s, -N[C(O)R^{g2}]NR^sR^{s1}, -N(R^t)C(S)R^s, -N(R^t)S(O)R^s, -N(R^t)S(O)OR^s, -N(R^t)S(O)₂R^s, -N[S(O)₂R^s][S(O)₂R^{s1}], -N(R^t)S(O)₂OR^s, -N(R^t)S(O)₂NR^sR^{s1}, -N(R^t)S(O)₂R^s, -N(R^t)C(O)OR^s, -N(R^t)C(O)SR^s, -N(R^t)C(O)NR^sR^{s1}, -N(R^t)C(O)NR^{t1}NR^sR^{s1}, -N(R^t)N(R^{t1})C(O)NR^sR^{s1}, -N(R^t)C(S)NR^sR^{s1}, -[N(R^t)C(O)][N(R^{t1})C(O)]R^s, -N(R^t)C(O)₂R^s, -N[[C(O)]₂R^s][C(O)₂R^{s1}], -N[[C(O)]₂R^s][C(O)₂R^{s1}], -N(R^t)C(O)₂OR^s, -N(R^t)C(O)₂NR^sR^{s1}, -N[[C(O)]₂OR^s][C(O)₂OR^{s1}], -N[[CO]₂NR^sR^{s1}][C(O)₂NR^{s2}R^{s3}], -[N(R^t)C(O)][N(R^{t1})C(O)]OR^s, -N(R^t)C(NR^{t1})OR^s, -N(R^t)C(NOH)R^s, -N(R^t)C(NR^{t1})SR^s, -N(R^t)C(NR^{t1})NR^sR^{s1}, -N(R^t)C(=N-CN)NR^sR^{s1} and -N=C(R^t)NR^sR^{s1}; y

15 cada R^s , R^{s1} , R^{s2} , R^{s3} y R^{s4} , independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilalquilo C₄₋₁₆, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, donde R^s junto con R^{s1} y/o R^{s2} y/o R^{s3} y/o R^t pueden formar un resto heterocicloalquilo de 3-8 miembros a través de un átomo C-, N- O- o S- compartido, estando R^s , R^{s1} , R^{s2} , R^{s3} y R^{s4} independientemente opcionalmente sustituidos con uno o más R^{t2} iguales o diferentes; y

25 cada R^t , R^{t1} y R^{t2} se selecciona independientemente uno de otro entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilalquilo C₄₋₁₆, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, donde R^t junto con R^{t1} pueden formar un cicloalquilo de 3-8 miembros o un resto heterocicloalquilo de 3-8 miembros a través de un átomo C-, N- O- o S- compartido, y

opcionalmente en la forma de tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, y sus mezclas, y opcionalmente sus sales farmacológicamente aceptables.

En una realización preferida, R^2 representa -CH₃ o -C₂H₅.

En otra realización preferida, R^5 representa un grupo seleccionado entre R^m , R^n ; y

30 cada R^m independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₄₋₆, metoxietilo, ciclopropilmetilo, fenilo, naftilo, bencilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, donde R^m está opcional e independientemente sustituido con uno o más R^n y/o R^{Q4} iguales o diferentes, y cada R^n representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre =O, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -OCHF₂, -SCH₃, =NOH, =NOCH₃, -NR^oR^{o1}, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -CN, -NO₂, -N₃, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -C(O)R^o, -C(O)OR^o, -C(O)NR^oR^{o1}, -OC(O)R^o, -OC(O)OR^o, -OC(O)NR^oR^{o1}, -N(R^s)C(O)R^o, -N(R^s)S(O)R^o, -N(R^s)S(O)₂R^o, -N(R^s)S(O)₂NR^oR^{o1}, -N(R^s)C(O)OR^o, -N(R^s)C(O)NR^oR^{o1}; y

40 cada R^o , R^{o1} y R^{Q4} independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₄, heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilalquilo C₄₋₁₀, fenilo, bencilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo C₄₋₆, donde R^o junto con R^{o1} o R^s pueden formar un resto heterocicloalquilo de 3-8 miembros mediante un átomo C-, N-, O- o S- compartido, en donde R^o , R^{o1} y R^{Q4} están opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^p y/o R^{Q4} iguales o diferentes, y

45 cada R^p representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre =O, -OH, metoxi, etoxi, isopropoxi, -OCF₃, -OCHF₂, -SCH₃, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, isopropilamino, morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, acetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -CN, -S(O)₂C₂H₅, -S(O)₂CH₃, y

cada R^{Q4} representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre alquilo C₁₋₄, heteroalquilo de 4-6 miembros, cicloalquilo C₄₋₆, cicloalquilalquilo C₄₋₇, fenilo, bencilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilalquilo de 6-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-7 miembros, y

50 cada R^s representa independientemente uno de otro hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₄, heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₀, fenilo, bencilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilalquilo de 6-12 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-10 miembros.

55 En otra realización preferida, R^{Q4} representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, terc-butilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, metoxietilo, fenilo, bencilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo.

En otra realización, R⁵ representa un grupo seleccionado entre Rⁿ, y

cada Rⁿ representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre metoxi, etoxi, -F, -Cl, -C(O)R^o, -C(O)NR^oR^{o1}, y

5 cada R^o y R^{o1} independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre metilo, etilo, prop-2-ilo, prop-1-ilo, metoxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, o donde R^o y R^{o1} forman una amina cíclica, seleccionada entre morfolina, piperazina, homomorfina, homopiperazina, piperidina, pirrolidina, donde R^o y R^{o1} están opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^p y/o R^{q4} iguales o diferentes, y

10 cada R^p representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre =O, -OH, metoxi, etoxi, isopropoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, isopropilamino, acetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -CN, y

15 cada R^{q4} representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, terc-butilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, metoxietilo, fenilo, bencilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo.

En otra realización preferida, R¹ representa piridilo, y donde R⁵ y R⁵ se seleccionan entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, -CF₃.

En otra realización preferida, R¹ representa fenilo, y donde R⁵ y donde R⁵ se seleccionan entre Rⁿ, y

20 cada Rⁿ representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre metilo, metoxi, etoxi, -F, -Cl, -C(O)R^o, -C(O)NR^oR^{o1}, y

25 cada R^o y R^{o1} independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^p y/o R^{q4} iguales o diferentes, seleccionados entre metilo, etilo, prop-2-ilo, prop-1-ilo, metoxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, morfolina, piperidina, pirolidina, piperazina, o donde R^o y R^{o1} forman una amina cíclica, seleccionada entre morfolina, piperazina, homomorfina, homopiperazina, piperidina, pirolidina, opcionalmente sustituida con uno o más R^p y/o R^{q4} iguales o diferentes, y

cada R^p representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre =O, -OH, metoxi, etoxi, isopropoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, isopropilamino, acetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -CN, y

30 cada R^{q4} representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, terc-butilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, metoxietilo, fenilo, bencilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo.

35 Los compuestos, o sus sales farmacológicamente eficaces según la presente invención, se pueden usar como medicamentos.

Los compuestos, o sus sales farmacológicamente eficaces según la presente invención, se pueden usar para preparar un medicamento con actividad antiproliferativa.

40 La presente invención también se refiere a preparaciones farmacéuticas que contienen como sustancia activa uno o más compuestos de fórmula general (1) de acuerdo con la presente invención o las sales farmacológicamente eficaces de los mismos, opcionalmente en combinación con excipientes y/o vehículos convencionales.

La presente invención también se refiere a los compuestos de acuerdo con la fórmula (1) para uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, infecciones y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

45 La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (1) de acuerdo con la presente invención para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, infecciones y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

50 La presente invención también se refiere a la preparación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (1) según la presente invención y al menos una otra sustancia activa como citostático o citotóxico, diferente de la fórmula (1), opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, así como opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

alquilo C₁₋₄, heteroalquilo de 4-6 miembros, cicloalquilo C₄₋₆, cicloalquilalquilo C₄₋₇, fenilo, bencilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilalquilo de 6-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-7

miembros, y

cada R^s independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₄, heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₀, fenilo, bencilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilalquilo de 6-12 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-10 miembros.

- 5 En otra realización preferida, R^{q4} representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, terc-butilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, metoxietilo, fenilo, bencilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo.

En otra realización, R⁵ representa un grupo seleccionado entre Rⁿ, y

- 10 cada Rⁿ representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre metoxi, etoxi, -F, -Cl, -C(O)R^o, -C(O)NR^oR^{o1}, y

cada R^o y R^{o1} independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre metilo, etilo, prop-2-ilo, prop-1-ilo, metoxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, o donde R^o y R^{o1} forman una amina cíclica, seleccionada entre morfolina, piperazina, homomorfolina, homopiperazina, piperidina, pirrolidina, donde R^o y R^{o1} están opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^p y/o R^{q4} iguales o diferentes, y

- 15 cada R^p representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre =O, -OH, metoxi, etoxi, isopropoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, isopropilamino, acetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -CN, y

- 20 cada R^{q4} representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, terc-butilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiofenilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, metoxietilo, fenilo, bencilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo.

- 25 En otra realización preferida, R¹ representa piridilo, y donde R⁵ y R⁵ se seleccionan entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, -CF₃.

En otra realización preferida, R¹ representa fenilo, y donde R⁵ y donde R⁵ se seleccionan entre Rⁿ, y

cada Rⁿ representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre metilo, metoxi, etoxi, -F, -Cl, -C(O)R^o, -C(O)NR^oR^{o1}, y

- 30 cada R^o y R^{o1} independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^p y/o R^{q4} iguales o diferentes, seleccionados entre metilo, etilo, prop-2-ilo, prop-1-ilo, metoxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, o donde R^o y R^{o1} forman una amina cíclica, seleccionada entre morfolina, piperazina, homomorfolina, homopiperazina, piperidina, pirrolidina, opcionalmente sustituida con uno o más R^p y/o R^{q4} iguales o diferentes, y

- 35 cada R^p representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre =O, -OH, metoxi, etoxi, isopropoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, isopropilamino, acetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -CN, y

- 40 cada R^{q4} representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, terc-butilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiofenilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, metoxietilo, fenilo, bencilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo.

En otra realización preferida R³ representa fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴ iguales o diferentes.

- 45 En otra realización preferida R⁴ representa un grupo seleccionado entre R^a, R^b y R^a sustituido con uno o más R^b y/o R^c iguales o diferentes; y cada R^a independientemente uno de otro se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, y cada R^b representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -CN.

En otra realización preferida R³ representa piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴ iguales o diferentes.

- 50 En otra realización preferida R³ representa piridilo y donde R⁴ y R⁴ se seleccionan entre metilo, etilo, amino, metilamino, etilamino.

Los compuestos, o sus sales farmacológicamente eficaces según la presente invención, se pueden usar como medicamentos.

Los compuestos, o sus sales farmacológicamente eficaces según la presente invención, se pueden usar para preparar un medicamento con actividad antiproliferativa.

- 5 La presente invención también se refiere a preparaciones farmacéuticas que contienen como sustancia activa uno o más compuestos de fórmula general (1) de acuerdo con la presente invención o las sales farmacológicamente eficaces de los mismos, opcionalmente en combinación con excipientes y/o vehículos convencionales.

La presente invención también se refiere a los compuestos de acuerdo con la fórmula (1) para uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, infecciones y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

- 10 La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (1) de acuerdo con la presente invención para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, infecciones y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

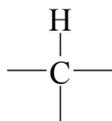
- 15 La presente invención también se refiere a la preparación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (1) según la presente invención y al menos una otra sustancia activa como citostático o citotóxico, diferente de la fórmula (1), opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, así como opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

Definiciones

Como se usan en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, se aplican las siguientes definiciones.

- 20 Por sustituyentes alquilo pretenden indicarse en cada caso grupos hidrocarburo alifáticos saturados, insaturados, de cadena lineal o ramificada (grupo alquilo), y esto incluye tanto grupos alquilo saturados como grupos alquenoilo y alquinilo insaturados. Los sustituyentes alquenoilo son en cada caso grupos alquilo insaturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen al menos un doble enlace. Por sustituyentes alquinilo pretenden indicarse en cada caso grupos alquilo insaturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen al menos un triple enlace.

- 25 El término heteroalquilo se refiere a grupos que pueden obtenerse a partir de alquilo como se ha definido anteriormente en su sentido más amplio reemplazando uno o más de los grupos $-CH_3$ en las cadenas de hidrocarburo entre sí por los grupos $-OH$, $-SH$ o $-NH_2$, uno o más de los grupos $-CH_2-$ independientemente entre sí por los grupos $-O-$, $-S-$ o $-NH-$, uno o más de los grupos



por el grupo



- 30 uno o más de los grupos $=CH-$ por el grupo $=N-$, uno o más de los grupos $=CH_2$ por el grupo $=NH$ o uno o más de los grupos $\equiv CH$ por el grupo $\equiv N$, mientras que en todos ellos sólo pueden estar presentes en un heteroalquilo un máximo de tres heteroátomos, debe existir al menos un átomo de carbono entre dos átomos de oxígeno y entre dos átomos de azufre o entre un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y el grupo en conjunto debe tener estabilidad química.
- 35

- De la definición/derivación indirecta de alquilo se desprende que heteroalquilo está constituido por los subgrupos de cadenas de hidrocarburo saturadas con uno o varios heteroátomos, heteroalquenoilo y heteroalquinilo, aunque se puede efectuar una subdivisión adicional en los que tienen cadena lineal (sin ramificar) y los ramificados. Si se supone que un heteroalquilo está sustituido, la sustitución puede tener lugar de manera independiente entre sí, en cada caso mono- o polisustitución, en todos los átomos de oxígeno, de azufre, de nitrógeno y/o de carbono portadores de hidrógeno. El propio heteroalquilo puede estar enlazado a la molécula como sustituyente, tanto a través de un átomo de carbono como a través de un heteroátomo.
- 40

A modo de ejemplo, se enumeran los siguientes compuestos representativos:

- 45 dimetilaminometilo; dimetilaminoetilo (1-dimetilaminoetilo; 2-dimetilaminoetilo); dimetilaminopropilo (1-dimetilaminopropilo, 2-dimetilaminopropilo, 3-dimetilaminopropilo); dietilaminometilo; dietilaminoetilo (1-dietilaminoetilo,

2-dietilaminoetilo); dietilaminopropilo (1-dietilaminopropilo, 2-dietilaminopropilo, 3-dietilaminopropilo); diisopropilaminoetilo (1-diisopropilaminoetilo, 2-diisopropilaminoetilo); bis-2-metoxietilamino; [2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-metilo; 3-[2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-propilo; hidroximetilo; 2-hidroxi-etilo; 3-hidroxi-propilo; metoxi; etoxi; propoxi; metoximetilo; 2-metoxietilo, etc.

- 5 Haloalquilo se refiere a grupos alquilo en los que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno. Haloalquilo incluye tanto grupos alquilo saturados como grupos alqueno y alquino insaturados, tales como, por ejemplo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$,

$-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}=\text{CF}_2$, $-\text{CCl}=\text{CH}_2$, $-\text{CBr}=\text{CH}_2$, $-\text{Cl}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ y $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$.

- 10 Halógeno se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo.

Haloalcoxi C_{1-3} se refiere a haloalquil $\text{C}_{1-3}-\text{O}-$.

Por cicloalquilo pretende indicarse un anillo mono, bicíclico o espirocíclico, mientras que el sistema de anillos puede ser un anillo saturado o bien un anillo insaturado no aromático, que opcionalmente puede contener también dobles enlaces, por ejemplo ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, norbornilo y norbornenilo.

- 15 Cicloalquilalquilo incluye un grupo alquilo no cíclico en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente a un átomo de C terminal, se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo.

Arilo se refiere a anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos con 6 - 10 átomos de carbono tales como, por ejemplo, fenilo y naftilo.

- 20 Arilalquilo incluye un grupo alquilo no cíclico en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente a un átomo de C terminal, se ha reemplazado por un grupo arilo.

Por heteroarilo pretenden indicarse anillos aromáticos mono- o bicíclicos, que en lugar de uno o más átomo de carbono contienen uno más heteroátomos, iguales o diferentes, tales como, por ejemplo, átomos de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo. Son ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos los grupos indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, indazolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo y benzotriazinilo, indolizínilo, oxazolopiridilo, imidazopiridilo, naftiridinilo, indolinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofurilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridilo, benzotetrahidrofurilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, fenoxazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridilo, imidazotiazolilo, dihydrobenzoisoxazinilo, benzoisoxazinilo, benzoxazinilo, dihydrobenzoisotiazinilo, benzopirranilo, benzotipirranilo, coumarinilo, isocoumarinilo, cromanilo, cromanonilo, *N*-óxido de piridilo, tetrahydroquinolinilo, dihydroquinolinilo, dihydroquinolinonilo, dihydroisoquinolinonilo, dihydrocoumarinilo, dihydroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, *N*-óxido de pirrolilo, *N*-óxido de pirimidinilo, *N*-óxido de piridazinilo, *N*-óxido de pirazinilo, *N*-óxido de quinolinilo, *N*-óxido de indolilo, *N*-óxido de indolinilo, *N*-óxido de isoquinolilo, *N*-óxido de quinazolinilo, *N*-óxido de quinoxalinilo, *N*-óxido de ftalazinilo, *N*-óxido de imidazolilo, *N*-óxido de isoxazolilo, *N*-óxido de oxazolilo, *N*-óxido de tiazolilo, *N*-óxido de indolizínilo, *N*-óxido de indazolilo, *N*-óxido de benzotiazolilo, *N*-óxido de benzoimidazolilo, *N*-óxido de pirrolilo, *N*-óxido de oxadiazolilo, *N*-óxido de tiadiazolilo, *N*-óxido de triazolilo, *N*-óxido de tetrazolilo, *S*-óxido de benzotipirranilo y *S,S*-dióxido de benzotipirranilo.

- 40 Heteroarilalquilo incluye un grupo alquilo no cíclico en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente a un átomo de C terminal, se ha reemplazado por un grupo heteroarilo.

Heterocicloalquilo se refiere a anillos saturados o insaturados, no aromáticos monocíclicos, bicíclicos, espirocíclicos o bicíclicos puenteados que comprenden 3 - 14 átomos de carbono, que en lugar de uno o más átomos de carbono portan heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de dichos grupos heterocicloalquilo son tetrahydrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, homotiomorfolinilo, tiomorfolinil-*S*-óxido, tiomorfolinil-*S,S*-dióxido, tetrahydropirranilo, tetrahydrotienilo, homotiomorfolinil-*S,S*-dióxido, oxazolidinonilo, dihydropirazolilo, dihydropirrolilo, dihydropirazinilo, dihydropiridilo, dihydropirimidinilo, dihydrofurilo, dihydropirranilo, tetrahydrotienil-*S*-óxido, tetrahydrotienil-*S,S*-dióxido, homotiomorfolinil-*S*-óxido, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octano, 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octano, 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptano, 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octano, 3,9-diaza-bicyclo[4.2.1]nonano y 2,6-diaza-bicyclo[3.2.2]nonano, 3,9-diaza-espiro[5.5]undecano, 2,9-diaza-espiro[5.5]undecano, 2,8-diaza-espiro[4.5]decano, 1,8-diaza-espiro[4.5]decano, 3-aza-espiro[5.5]undecano, 1,5-dioxa-9-aza-espiro[5.5]undecano, 2-oxa-9-aza-espiro[5.5]undecano, 3-oxa-9-aza-espiro[5.5]undecano, 8-aza-espiro[4.5]decano, 2-oxa-8-aza-espiro[4.5]decano, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano, 3-aza-espiro[5.6]dodecano, 3,9-diaza-espiro[5.6]dodecano, 9-oxa-3-aza-espiro[5.6]dodecano y 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano.

- 55

Heterocicloalquilquilo se refiere a un grupo alquilo no cíclico en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente a un átomo de C terminal, se ha reemplazado por un grupo heterocicloalquilo.

Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención sin restringir su alcance.

Procedimiento general 1 (PG1): Yodinación de pirimidinas o piridinas

- 5 Una solución de la pirimidina o piridina (1,0 equiv.) en ácido acético se enfría a 0°C y se añade NIS en una porción (1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agita a TA hasta que se completa la conversión del material de partida (2 - 6 h). La mezcla se vierte en agua enfriada con hielo y se trata con una mezcla de Na₂S₂O₃ al 5% y NaHCO₃ al 10%. El precipitado se retira por filtración, se lava intensamente con agua y se seca a vacío a 40°C. El producto en bruto puede usarse sin purificación adicional o se purifica adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de CH₂Cl₂/MeOH.
- 10

Procedimiento general 2 (PG2): Reacción de Sonogashira

Método 1:

- 15 El haluro (1,0 eq.) se disuelve en DMF o THF y se añaden 0,1 eq. de catalizador de Pd (p. ej., PdCl₂(PPh₃)₂ o Pd(PPh₃)₄) y CuI (0,1 eq.). Posteriormente, se añade trietilamina (10,0 equiv.) y finalmente el alquino (1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a 65°C. La reacción se controla por LC-MS. Si no se completa la conversión del yoduro después de 4 h, se añaden en pequeñas porciones cantidades adicionales de alquino. El producto precipita de la mezcla de reacción (y se retira por filtración y si es necesario se cristaliza de nuevo) y/o, después de la retirada del disolvente, se purifica por RP-HPLC preparativa o cromatografía en gel de sílice.

Método 2:

- 20 El haluro (1,0 equiv.) se disuelve en DMSO y se añaden Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) y CuI (0,1 equiv.). Posteriormente, se añade diisopropilamina (0,9 eq.) y finalmente alquino (1,2 eq.). La mezcla de reacción se coloca en una placa caliente precalentada y se agita a 80 °C. La reacción se controla por LC-MS. Si no se completa la conversión del haluro después de 4 h, se añaden en pequeñas cantidades adicionales de alquino. El producto precipita de la mezcla de reacción (y se retira por filtración y si es necesario se cristaliza de nuevo) y/o, después de la retirada del disolvente, se purifica por RP-HPLC preparativa o cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.
- 25

Procedimiento general 3 (PG3): Desililación de alquinos

- 30 El TMS-alquino (1,0 equiv.) se disuelve en MeOH, se añade en una porción K₂CO₃ (0,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la conversión (3-16 h). El disolvente se retira al vacío, el producto en bruto se disuelve en acetato de etilo y la fase orgánica se extrae con agua. La fase orgánica se seca, se retira por filtración y el disolvente se retira al vacío. El producto se usa sin purificación adicional o se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando DCM/MeOH o (ciclo-)hexano/acetato de etilo.

Procedimiento general 4 (PG4): Acoplamiento Suzuki

- 35 La 4-cloropirimidina (1,0 equiv.) se disuelve en DME/agua (20:1 v/v), se añaden ácido borónico (1,3 equiv.), K₂CO₃ (2,0 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (0,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agita durante 4 h a reflujo. En caso de que la conversión del material de partida no se haya completado, se añaden cantidades adicionales de ácido borónico y catalizador de Pd y se deja que la reacción se desarrolle durante una noche a la temperatura de reflujo. Después de la refrigeración a TA, se añade agua. El precipitado se retira por filtración. En los casos en los que el producto no precipita, se extrae con éter dietílico, la fase orgánica se seca, se retira por filtración y el disolvente se retira a presión reducida. El producto obtenido puede usarse sin purificación adicional o se purifica por cromatografía.

40 Procedimiento general 8 (PG8): Saponificación de ésteres

El éster se recoge en THF o dioxano, se añaden 1,1-1,5 equiv. de NaOH 1 N y la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo hasta que el control de la reacción muestra la conversión completa del material de partida. El producto precipita de la mezcla de reacción y se usa sin etapas de purificación adicional o puede purificarse adicionalmente por cromatografía.

45 Procedimiento general 9 (PG9): Formación de amida con aminas

Se agita una mezcla de 0,21 mmol del material de partida, 0,31 mmol de TBTU o HATU y 0,42 mmol de base de Hünig en 2 ml de DMSO durante 5 min. Posteriormente, se le añaden 0,31 mmol de amina y la mezcla resultante se agita a TA durante una noche. La purificación se realiza por RP-HPLC preparativa, produciendo, después de la evaporación del disolvente, el producto deseado.

50 Procedimiento general 10 (GP10) Formación de amida con cloruros de ácido

A una mezcla de 0,13 mmol de material de partida y 67 µl de base de Hünig en 2 ml de THF se le añaden 0,26 mmol

de cloruro de ácido. La mezcla de reacción se agita durante una noche a TA. El disolvente se evapora y el resto se recoge en 1 ml de DMSO. El material insoluble se retira por filtración y la solución resultante se purifica por RP-HPLC preparativa produciendo, después de la evaporación del disolvente, el producto deseado.

Procedimiento general 11 (PG11): Formación de urea con isocianatos

- 5 A una mezcla de 0,16 mmol de material de partida y 64,4 μ l de base de Hünig en 2 ml de THF se le añaden 0,49 mmol de isocianato. La mezcla de reacción se agita durante una noche a TA. El disolvente se evapora y el resto se recoge en 1 ml de DMSO. El material insoluble se retira por filtración y la solución resultante se purifica por RP-HPLC preparativa produciendo, después de la evaporación del disolvente, el producto deseado.

Procedimiento general 12 (PG12): Formación de urea por pre-activación de la amina.

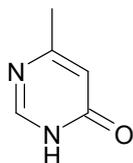
- 10 Una mezcla de 0,34 mmol de amina y 0,34 mmol de *N,N'*-carbonildiimidazol y 0,34 mmol de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno se agita durante 10 min a TA. Se añaden luego en una porción 0,32 mmol de material de partida. La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 1 h en el microondas. El disolvente se evapora y el resto se recoge en 1 ml de DMSO. El material insoluble se retira por filtración y la solución resultante se purifica por RP-HPLC preparativa produciendo el producto deseado.

- 15 Procedimiento general 13 (PG13): Formación de amida con ácidos carbónicos

Una mezcla de 0,62 mmol de ácido carbónico, 0,93 mmol de TBTU y 1,2 mmol de base de Hünig en 2 ml de DMSO se agita durante 5 min. Posteriormente, se le añaden 0,31 mmol de material de partida y la mezcla resultante se agita a TA durante una noche. La purificación se realiza por RP-HPLC preparativa, produciendo, después de la evaporación del disolvente, el producto deseado.

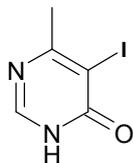
- 20 Intermedios A

A-1a) 6-Metil-3*H*-pirimidin-4-ona



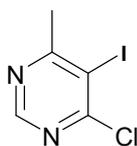
- 25 Se suspenden 100 g (0,70 mol) de 4-hidroxi-2-mercapto-6-metil pirimidina y 300 g de níquel Raney en agua (1000 mL) y la suspensión se calienta y se agita a reflujo durante una noche. Se detecta la conversión total por TLC (10% MeOH en DCM). El catalizador se retira por filtración sobre celite y el filtrado se evapora para dar el producto bruto como un sólido de color verde pálido. El producto se usa sin más purificación en el siguiente paso.

A-1b) 5-Yodo-6-metil-3*H*-pirimidin-4-ona



- 30 A una solución agitada de 70 g (0,64 mol) de 4-hidroxi-6-metil pirimidina en ácido acético se le añaden 127 g (0,56 mol) de NIS en porciones a TA en 15 min. La reacción se agita durante 30 h a TA hasta que se consume todo el material de partida. La mezcla de reacción se diluye con agua y el producto sólido se separa por filtración y se lava con tiosulfato de sodio para eliminar el exceso de yodo. Después de secar, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido pardo pálido (90 g; 60%) el cual se utiliza sin purificación adicional.

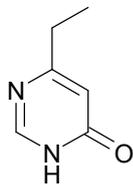
A-1) 4-Cloro-5-yodo-6-metil-pirimidin



- 35 Se calienta una suspensión de 90 g (0,38 mol) de 4-hidroxi-5-yodo-6-metil pirimidina en 600 mL de POCl₃ durante 1 h a 90 °C. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se vierte en hielo triturado el resto. El sólido

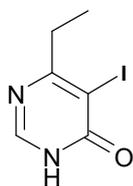
precipitado se recoge por filtración y se lava con agua. Después de secar, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido (90 g; 93%).

A-2a) 6-Etil-3*H*-pirimidin-4-ona



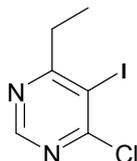
- 5 Se suspenden 90 g (0,58 mol) de 4-hidroxi-2-mercapto-6-etil pirimidina y 270 g de níquel Raney en agua (1000 mL). La suspensión se calienta y se agita a reflujo durante una noche. Se detecta la conversión total por TLC (10% MeOH en DCM). El catalizador se retira por filtración sobre celite y el filtrado se evapora para dar el producto bruto como un sólido de color verde pálido (70,0 g; 98%). El producto se usa sin más purificación en el siguiente paso.

A-2b) 6-Etil-5-yodo-3*H*-pirimidin-4-ona



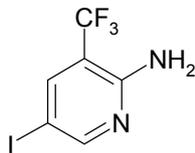
- 10 A una solución agitada de 70 g (0,56 mol) de 4-hidroxi-6-etil pirimidina en ácido acético se le añaden 127 g (0,56 mol) de NIS en porciones a TA en 15 min. La reacción se agita durante 30 h a TA hasta que se consume todo el material de partida. La mezcla de reacción se diluye con agua y el producto sólido se separa por filtración y se lava con tiosulfato de sodio para eliminar el exceso de yodo. Después de secar, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido (90 g; 64%) el cual se utiliza sin purificación adicional.

A-2c) 4-Cloro-5-yodo-6-etil-pirimidin



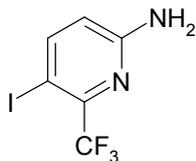
- 20 Se calienta una suspensión de 90 g (0,36 mol) de 4-hidroxi-5-yodo-6-etil pirimidina en 600 mL de POCl₃ durante 1 h a 90°C. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se vierte en hielo triturado el resto. El sólido precipitado se recoge por filtración y se lava con agua. Después de secar, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido (65 g; 67%).

A-2) 5-Yodo-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina



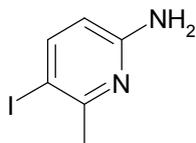
- 25 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP1, comenzando por 5,0 g (31 mmol) de 3-trifluoro-piridin-2-ilamina y 6,9 g (31 mmol) de NIS. Rendimiento después de la precipitación de la mezcla de reacción: 6,78 g (76%).

A-3) 6-Trifluorometil-5-yodo-piridin-2-ilamina



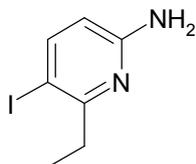
- 5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP1, comenzando por 4,8 g (30 mmol) de 6-trifluorometil-piridin-2-ilamina y 6,7 g (30 mmol) de NIS. Rendimiento después de la precipitación de la mezcla de reacción y aislamiento de producto adicional a partir del líquido madre por cromatografía en gel de sílice: 5,73 g (67%).

A-4) 5-Yodo-6-metil-piridin-2-ilamina



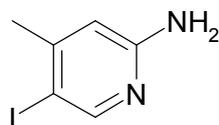
- 10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP1, comenzando por 2,7 g (25 mmol) de 6-metil-piridin-2-ilamina y 5,6 g (25 mmol) de NIS. Se forman pequeñas cantidades de la correspondiente bis-yodopiridina durante la reacción (LC-MS). La mezcla de reacción se vierte en hielo tras lo cual precipita el producto bis-yodo. El líquido madre se trata con una mezcla de Na₂S₂O₃ al 5% y NaHCO₃ al 10% y posteriormente se neutraliza por adición de NaOH 4 N. El producto precipitado se recoge por filtración y se lava con agua. Rendimiento: 4,95 g (85%).

15 A-5) 6-Etil-5-yodo-piridin-2-ilamina



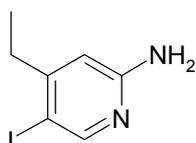
El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP1, comenzando por 10,0 g (83 mmol) de 6-etil-piridin-2-ilamina y 18,4 g (83 mmol) de NIS. Rendimiento después de la precipitación de la mezcla de reacción: 18,0 g (89%).

20 A-6) 5-Yodo-4-metil-piridin-2-ilamina



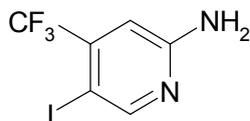
El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general, comenzando por GP1 2,0 g (18 mmol) de 4-metil-piridin-2-ilamina y 4,2 g (18 mmol) de NIS. Rendimiento después de la precipitación de la mezcla de reacción: 3,6 g (83%).

25 A-7) 4-Etil-5-yodo-piridin-2-ilamina



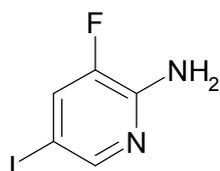
- 30 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP1, comenzando por 5,0 g (41 mmol) de 4-etil-piridin-2-ilamina y 9,2 g (41 mmol) de NIS. Rendimiento después de la precipitación de la mezcla de reacción y aislamiento de producto adicional a partir del líquido madre por cromatografía usando gel de sílice: 10,3 g (100%).

A-8) 4-Trifluorometil-5-yodo-piridin-2-ilamina



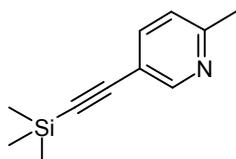
- 5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP1, comenzando por 20,0 g (123 mmol) de 4-trifluorometil-piridin-2-ilamina y 27,8 g (123 mmol) de NIS. Rendimiento después de la precipitación de la mezcla de reacción y aislamiento de producto adicional a partir del líquido madre por cromatografía en gel de sílice: 20,3 g (57%).

A-9) 3-Fluoro-5-yodo-piridin-2-ilamina



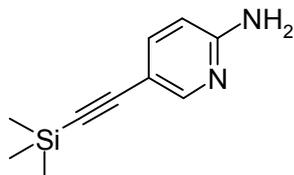
- 10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP1, comenzando por 200 mg (1,78 mmol) de 3-fluoro-piridin-2-ilamina y 401 mg (1,78 mmol) de NIS. Rendimiento después de la precipitación de la mezcla de reacción: 380 mg (90%).

A-10) 2-Metil-5-trimetilsilaniletinil-piridina



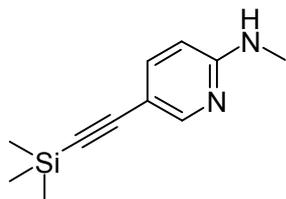
- 15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2, comenzando por 2,0 g (11,6 mmol) de 5-bromo-piridin-2-ilamina y 2,3 mL (16,3 mmol) de 1-trimetilsilil-etino, usando 68 mg (0,36 mmol) de CuI, 305 mg (1,2 mmol) de trifenilfosfina, 213 mg (0,30 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 18 mL (127 mmol) de trietilamina en 18 mL de THF seco. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y la fase orgánica se extrae con agua y salmuera. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano/acetato de etilo. Rendimiento: 1,5 g (68%).

20 A-11) 5-Trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina



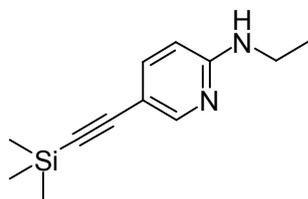
- 25 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2, comenzando por 5,0 g (28,9 mmol) de 5-bromo-piridin-2-ilamina y 5,7 mL (40,5 mmol) de 1-trimetilsilil-etino usando 168 mg (0,88 mmol) de CuI, 758 mg (2,9 mmol) de trifenilfosfina, 533 mg (0,76 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 40 mL (288 mmol) de trietilamina en 40 mL de THF seco. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y pequeñas cantidades de ciclohexano, y la fase orgánica se extrae con agua y salmuera. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (10/1 v/v). Rendimiento: 5,0 g (91%).

A-12) Metil-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-amina



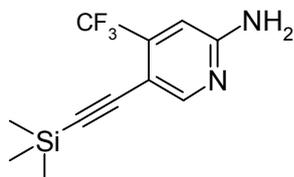
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2 partiendo de 4,3 g (23,0 mmol) de 5-bromo-2-metilamino-piridina y 4,5 ml (32,2 mmol) de 1-trimetilsilil-etino usando 134 mg (0,71 mmol) de CuI, 601 mg (2,3 mmol) de trifenilfosfina, 420 mg (0,60 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 32 ml (101 mmol) de trietilamina en 40 ml de THF seco. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y pequeñas cantidades de ciclohexano y la fase orgánica se extrae con agua y salmuera. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano/acetato de etilo. Rendimiento: 4,0 g (85%).

A-13) Etil-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-amina



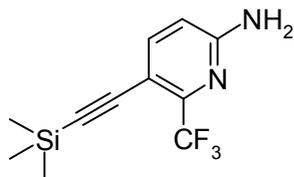
10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2, comenzando por 909 mg (4,5 mmol) de 5-bromo-2-etilamino-piridina y 0,89 mL (6,3 mmol) de 1-trimetil-silil-etino, usando 26 mg (0,13 mmol) de CuI, 118 mg (0,45 mmol) de trifenilfosfina, 82 mg (0,12 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 6,3 mL (45,0 mmol) de trietilamina en 7 mL de THF seco. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y pequeñas cantidades de ciclohexano y la fase orgánica se extrae con agua y salmuera. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano/acetato de etilo. Rendimiento: 980 mg (99%).

A-14) 4-Trifluorometil-5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina



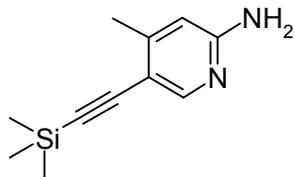
20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2, comenzando por 12,8 g (44 mmol) de 4-trifluorometil-5-yodo-piridin-2-ilamina y 8,8 mL (62 mmol) de 1-trimetil-silil-etino, usando 844 mg (4,4 mmol) de CuI, 3,1 g (4,4 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 62 mL (443 mmol) de trietilamina en 80 mL de THF seco. Para tratamiento, el disolvente se elimina a presión reducida, se recoge el producto bruto en acetato de etilo y se extrae la capa orgánica con agua. El producto se purifica dos veces por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH. Rendimiento: 5,85 g (51%).

25 A-15) 6-Trifluorometil-5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina



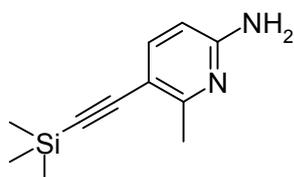
30 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2, comenzando por 5,7 g (20 mmol) de 6-trifluorometil-5-yodo-piridin-2-ilamina y 3,9 mL (28 mmol) de 1-trimetil-silil-etino, usando 379 mg (2,0 mmol) de CuI, 1,4 g (2,0 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 28 mL (199 mmol) de trietilamina en 30 mL de THF seco. Para tratamiento, el disolvente se elimina a presión reducida, se recoge el producto bruto en acetato de etilo y se extrae la capa orgánica con agua. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH. Rendimiento: 2,83 g (55%).

A-16) 4-Metil-5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina



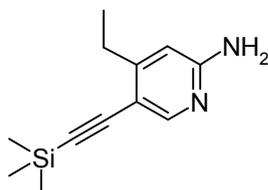
- 5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2, comenzando por 3,3 g (14,1 mmol) de 4-metil-5-yodo-piridin-2-ilamina y 2,8 mL (19,7 mmol) de 1-trimetil-silil-etino, usando 81 mg (1,4 mmol) de CuI, 296 mg (0,42 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂, 370 mg de (1,4 mmol) trifenilfosfina y 20 mL (141 mmol) de trietilamina en 25 mL de THF seco. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se filtra y el producto se aísla del filtrado por cromatografía en gel de sílice, usando un gradiente DCM/MeOH. Rendimiento: 2,75 g (95%).

A-17) 6-Metil-5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina



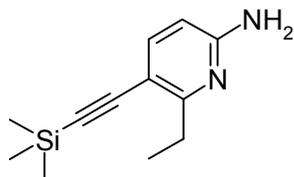
- 10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2, comenzando por 5,0 g (21,4 mmol) de 6-metil-5-yodo-piridin-2-ilamina y 4,5 mL (32 mmol) de 1-trimetil-silil-etino, usando 407 mg (2,1 mmol) de CuI, 2,0 g (2,1 mmol) de Pd(PPh₃)₄ y 30 mL (214 mmol) de trietilamina en 40 mL de DMF seca. Para el tratamiento, el disolvente se retira a presión reducida y el producto se purifica dos veces por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH. Rendimiento: 4,2 g (96%).

15 A-18) 4-Etil-5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina



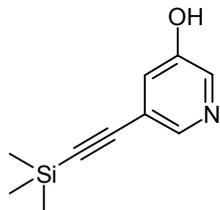
- 20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2, comenzando por 10,3 g (41,6 mmol) de 4-etil-5-yodo-piridin-2-ilamina y 8,2 mL (58,2 mmol) de 1-trimetil-silil-etino usando 792 mg (4,2 mmol) de CuI, 2,9 g (4,2 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 58 mL (416 mmol) de trietilamina en 140 mL de THF seco. Para tratamiento, el disolvente se elimina a presión reducida, se recoge el producto bruto en acetato de etilo y se extrae la capa orgánica con agua. El producto se purifica por cromatografía dos veces sobre gel de sílice usando un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo. Rendimiento: 9,08 g (100%).

A-19) 6-Etil-5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina



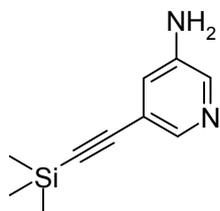
- 25 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2, comenzando por 18 g (72,6 mmol) de 6-etil-5-yodo-piridin-2-ilamina y 14,4 mL (102 mmol) de 1-trimetil-silil-etino usando 1,38 g (7,3 mmol) de CuI, 5,1 g (7,3 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 101 mL (726 mmol) de trietilamina en 100 mL de THF seco. Para tratamiento, el disolvente se elimina a presión reducida, se recoge el producto bruto en acetato de etilo y se extrae la capa orgánica con agua. El producto se purifica por cromatografía dos veces sobre gel de sílice usando un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo. Rendimiento: 12,73 g (80%).
- 30

A-20)5-Trimetilsilaniletinil-piridin-3-ol



5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2 partiendo de 2,0 g (11,6 mmol) de 5-bromo-3-hidroxi-piridina y 2,3 ml (16,2 mmol) de 1-trimetilsilil-etino usando 66 mg (0,3 mmol) de CuI, 303 mg (1,2 mmol) de trifetilfosfina, 243 mg (0,3 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 19 ml (139 mmol) de trietilamina en 20 ml de THF seco. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y pequeñas cantidades de ciclohexano, y la fase orgánica se extrae con agua y salmuera. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH. Rendimiento: 2,0 g (91%).

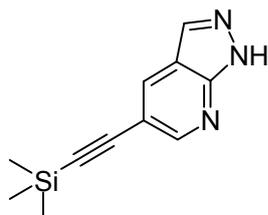
A-21) 5-Trimetilsilaniletinil-piridin-3-ilamina



10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2, comenzando por 2,0 g (11,6 mmol) de 5-bromo- piridin-3-ilamina y 2,3 mL (16,2 mmol) de 1-trimetilsilil-etino usando 66 mg (0,3 mmol) de CuI, 303 mg (1,2 mmol) de trifetilfosfina, 243 mg (0,3 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 19 mL (139 mmol) de trietilamina en 20 mL de THF seco. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y pequeñas cantidades de ciclohexano, y la fase orgánica se extrae con agua y salmuera. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH. El producto precipitó sobre la columna y posteriormente se extrajo del gel de sílice con MeOH puro. Rendimiento: 2,0 g (91%).

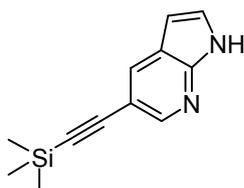
15

A-22) 5-Trimetilsilaniletinil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2, comenzando por 1,0 g (5,1 mmol) de 5-bromo-1H-pirazolo[4,5-b]piridina y 1,0 mL (7,1 mmol) de 1-trimetilsilil-etino usando 29 mg (0,15 mmol) de CuI, 133 mg (0,51 mmol) de trifetilfosfina, 106 mg (0,15 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 8,4 mL (60,6 mmol) de trietilamina en 8 mL de THF seco. El precipitado formado se retira por filtración y el producto se purifica por RP-HPLC usando un gradiente de ACN/H₂O. Rendimiento: 542 mg (50%).

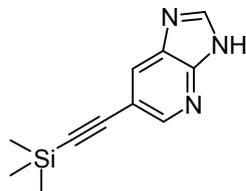
25 A-23) 5-Trimetilsilaniletinil-1H-pirrol[2,3-b]piridina



El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2 partiendo de 3,0 g (15,2 mmol) de 5-bromo-1H-pirrol[2,3-B]piridina y 3,0 ml (21,3 mmol) de 1-trimetil-silil-etino usando 87 mg (0,46 mmol) de CuI, 400 mg (1,5 mmol) de trifetilfosfina, 312 mg (0,46 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 25,4 ml (182 mmol) de trietilamina en 25 ml

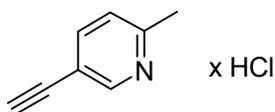
de THF seco. El precipitado formado se retira por filtración y el producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH. Rendimiento: 3,05 g (94%).

A-24) 6-Trimetilsilaniletinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina



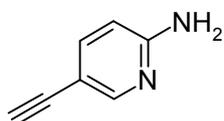
- 5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2, comenzando por 1,2 g (6,1 mmol) de 5-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina y 1,2 mL (8,4 mmol) de 1-trimetilsilil-etino usando 34 mg (0,18 mmol) de CuI, 159 mg (0,1 mmol) de trifenilfosfina, 128 mg (0,18 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 10,1 mL (72,7 mmol) de trietilamina en 10 mL de THF seco. El precipitado formado se retira por filtración y el producto se purifica por RP-HPLC usando un gradiente de ACN/H₂O. Rendimiento: 606 mg (46%).

10 A-25) 5-Etinil-2-metil-piridina



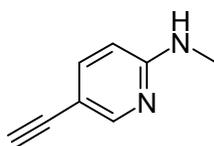
- 15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP3 comenzando por 2,2 g (12 mmol) de 2-metil-5-trimetilsilaniletinil-piridina y 0,80 g (5,8 mmol) de K₂CO₃ en 13 mL de MeOH. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo. El producto se extrae de la fase orgánica con HCl 1 N y se aísla en forma del clorhidrato después de la liofilización. Rendimiento: 1,3 g (73%).

A-26) 5-Etinil-piridin-2-ilamina



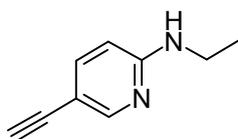
- 20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP3, comenzando por 5,5 g (29 mmol) de 5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina y 2,0 g (14 mmol) de K₂CO₃ en 30 mL de MeOH. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano/acetato de etilo. Rendimiento: 2,9 g (85%).

A-27) (5-Etinil-piridin-2-il)-metil-amina



- 25 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP3, comenzando por 1,5 g (7,3 mmol) de metil-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-amina y 507 mg (3,7 mmol) de K₂CO₃ en 10 mL de MeOH. Rendimiento: 698 mg (56%) después de la cromatografía sobre gel de sílice.

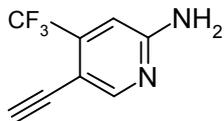
A-28) (5-Etinil-piridin-2-il)-etil-amina



- 30 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP3, partiendo de 980 mg (4,5 mmol) de TMS-alquino y 310 mg (2,3 mmol) de K₂CO₃ en 6 ml de MeOH.

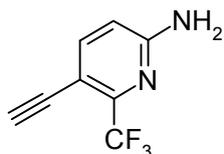
Rendimiento: 388 mg (59%) después de la cromatografía sobre gel de sílice.

A-29) 5-Etilil-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina



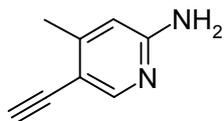
- 5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP3, comenzando por 5,9 g (22,6 mmol) de 4-trifluorometil-5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina y 1,56 g (11,3 mmol) de K_2CO_3 en 50 mL de MeOH. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH. Rendimiento: 2,97 g (71%).

A-30) 5-Etilil-6-trifluorometil-piridin-2-ilamina



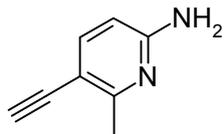
- 10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP3, comenzando por 2,82 g (11,0 mmol) de 6-trifluorometil-5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina y 757 mg (5,5 mmol) de K_2CO_3 en 25 mL de MeOH. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo. Rendimiento: 0,9 g (44%).

A-31) 5-Etilil-4-metil-piridin-2-ilamina



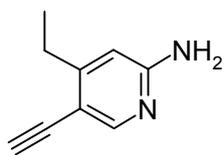
- 15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP3, comenzando por 1,8 g (8,8 mmol) de 4-metil-5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina y 609 mg (4,4 mmol) de K_2CO_3 en 315 mL de MeOH. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH. Rendimiento: 1,0 g (86%).

A-32) 5-Etilil-6-metil-piridin-2-ilamina



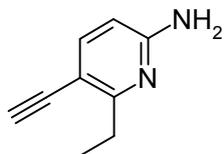
- 20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP3, comenzando por 4,3 g (21,0 mmol) de 6-metil-5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina y 1,5 g (10,5 mmol) de K_2CO_3 en 30 mL de MeOH. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH. Rendimiento: 3,6 g.

A-33) 4-Etil-5-etinil-piridin-2-ilamina



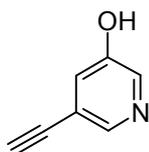
- 25 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP3, comenzando por 3,3 g (15 mmol) de 4-etil-5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina y 1,04 g (7,5 mmol) de K_2CO_3 en 30 mL de MeOH. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH. Rendimiento: 1,78 g (81%).

A-34) 6-Etil-5-etinil-piridin-2-ilamina



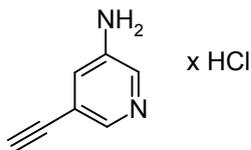
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP3, comenzando por 12,23 g (56 mmol) de 6-etil-5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina y 3,87 g (28 mmol) de K_2CO_3 en 120 mL de MeOH. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH. Rendimiento: 4,5 g (85%).

A-35) 5-Etinil-piridin-3-ol



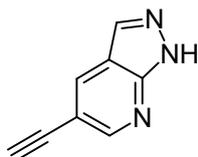
10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP3 partiendo de 2,0 g (10,5 mmol) de TMS-alquino y 722 mg (5,2 mmol) de K_2CO_3 en 10 ml de MeOH. Rendimiento: 804 mg (49%) después de la cromatografía sobre gel de sílice.

A-36) 5-Etinil-piridin-3-ilamina



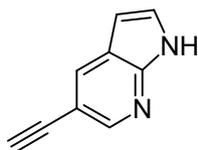
15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP3 partiendo de 2,0 g (11 mmol) de TMS-alquino y 722 mg (5,2 mmol) de K_2CO_3 en 10 ml de MeOH. Rendimiento: 1,2 g (74%) después de la cromatografía sobre gel de sílice y la precipitación en dioxano/HCl.

A-37) 5-Etinil-1H-pirazol[3,4-b]piridina

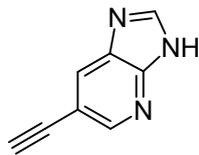


20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP3 partiendo de 542 mg (2,5 mmol) de TMS-alquino y 174 mg (1,3 mmol) de K_2CO_3 en 6 ml de MeOH. Rendimiento: 330 mg (92%) después de la extracción.

A-38) 5-Etinil-1H-pirrol[2,3-b]piridina

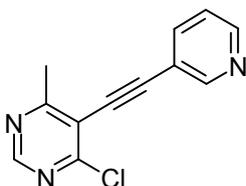


25 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP3 partiendo de 3,1 g (14 mmol) de TMS-alquino y 983 mg (7,1 mmol) de K_2CO_3 en 15 ml de MeOH. Rendimiento: 1,2 mg (61%) después de la cromatografía sobre gel de sílice.

A-39) 6-Etilil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

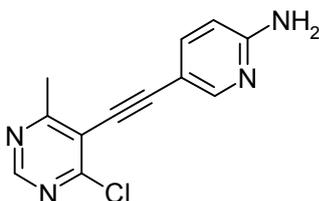
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP3 partiendo de 706 mg (3,3 mmol) de TMS-alquino y 227 mg (1,6 mmol) de K_2CO_3 en 6 ml de MeOH. Rendimiento: 491 mg (94%) después de la extracción.

A-40) 4-Cloro-6-metil-5-piridin-3-iletinil-pirimidina



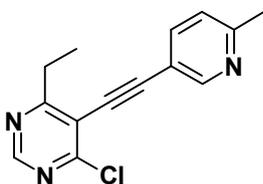
10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2, comenzando por 250 mg (1,0 mmol) de 4-cloro-5-yodo-6-metil-pirimidin usando 123 mg (1,2 mmol) de 3-etnil-piridina, 18 mg (0,10 mmol) de CuI, 34 mg (0,05 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II), 0,5 mL de trietilamina en 2 mL de DMF. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a 60°C. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el producto se purifica por PR-HPLC. Rendimiento: 25 mg (11%).

A-41) 5-(6-Amino-piridin-3-iletinil)-4-cloro-6-metil-pirimidina



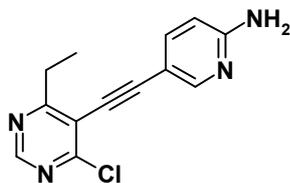
15 El compuesto del título se puede sintetizar de acuerdo con el procedimiento general GP2, comenzando por 30 g (0,11 mol) de 4-cloro-5-yodo-6-metil-pirimidin (A-1) y 26,4 g (0,22 mol) de 5-etnil-piridin-2-ilamina (A-36), usando 2,1 g (11 mmol) de yoduro de cobre y 7,9 g (11 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio y trietilamina en 600 mL de THF. Después del tratamiento y la cromatografía (sílice, eluyente MeOH al 5% en DCM) se obtienen 13 g (45%) del producto deseado.

20 A-42) 4-Cloro-6-etil-5-(6-metil-piridin-3-iletinil)-pirimidina



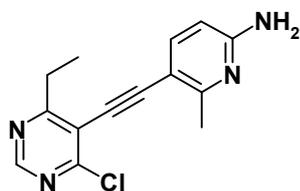
25 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2, comenzando por 250 mg (1,0 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-yodo-pirimidina, usando 121,5 mg (1,2 mmol) de 5-etnil-2-metil-piridina, 18 mg (0,10 mmol) de CuI, 34 mg (0,05 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II), 0,5 mL de trietilamina en 2 mL de DMF. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a 60°C. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el producto se purifica por PR-HPLC. Rendimiento: 25 mg (11%).

A-43) 5-(6-Amino-piridin-3-iletinil)-4-cloro-6-etil-pirimidina



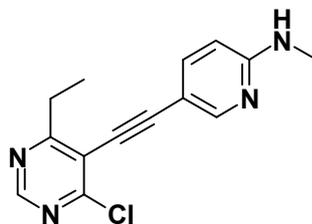
- 5 A una solución agitada de 60 g (0,22 mol) de 4-cloro-5-yodo-6-etil-pirimidina (A-2) en 1200 mL de THF en argón se le añaden 4,2 g (22 mmol) de CuI y 15,7 g (22 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio. La mezcla de reacción se purga con argón durante 30 min. Se añaden 15,7 g (0,22 mol) de 5-etinil-piridin-2-ilamina (A-36) y trietilamina, y la mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 4 h. Después del tratamiento y la cromatografía (sílice, eluyente MeOH al 5% en DCM), se obtienen 26 g (45%) del producto deseado.

A-44) 5-(6-Amino-2-metil-piridin-3-iletinil)-4-cloro-6-etil-pirimidina



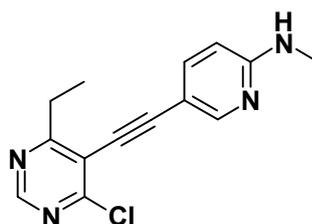
- 10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2, comenzando por 6,0 g (22,3 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-yodo-pirimidina usando 3,5 g (26,8 mmol) de 5-etinil-6-metil-piridin-2-ilamina, 213 mg (1,1 mmol) de CuI, 1,57 g (2,2 mmol) de cloruro de bis-(trifenil-fosfina)paladio (II), 15 mL (112 mmol) de trietilamina en 100 mL de DME. La mezcla de reacción se agita durante una noche a TA. Después de separar el disolvente a presión reducida, el resto se recoge en agua y acetato de etilo, y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran sobre sílice y el disolvente se retira a presión reducida. Rendimiento: 2,9 g (64%).

A-45) [5-(4-Cloro-6-etil-pirimidin-5-iletinil)-piridin-2-il]-metil-amina



- 20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2, comenzando por 0,89 g (2,6 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-yodo-pirimidina, usando 0,48 g (3,65 mmol) de (5-Etinil-piridin-2-il)-metil-amina, 40 mg (0,21 mmol) de CuI, 180 mg (0,26 mmol) de cloruro de bis-(trifenil-fosfina)paladio (II), 3,6 mL (26,1 mmol) de trietilamina en 5,5 mL de THF. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 65°C. Después de separar el disolvente a presión reducida, el resto se recoge en agua y acetato de etilo, y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran sobre sílice y el disolvente se retira a presión reducida. Rendimiento: 320 mg (46%).

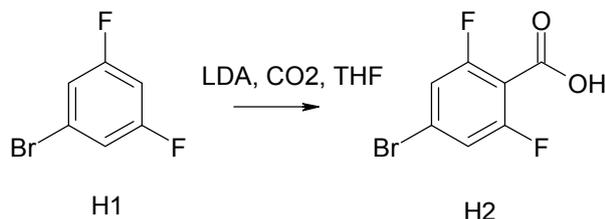
A-46) [5-(4-Cloro-6-etil-pirimidin-5-iletinil)-piridin-2-il]-etil-amina



- 30 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP2, comenzando por 4-cloro-6-etil-5-yodo-pirimidina, usando 5-Etinil-piridin-2-il)-etil-amina (A-28), CuI, cloruro de bis-(trifenil-fosfina)paladio (II), trietilamina en THF. Después del tratamiento, se obtiene el compuesto deseado con buen rendimiento y pureza

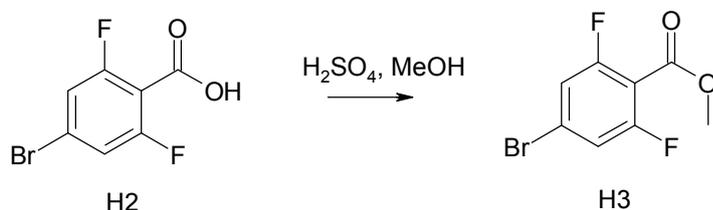
aceptable.

H2) Ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico



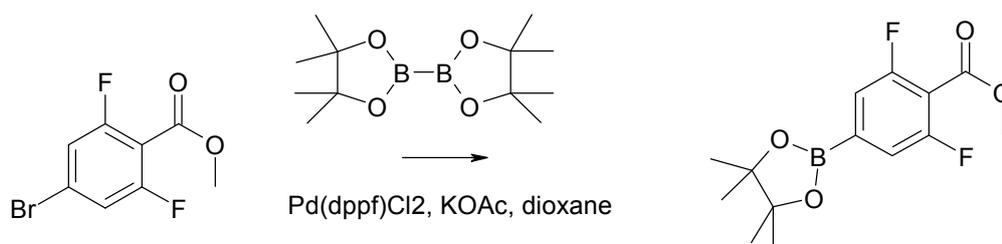
5 A una solución de DIA (32 g, 0,31 mol) en THF (170 ml) se le añade n-BuLi (116 ml, 0,30 mol) gota a gota, mientras se mantiene la temperatura interna debajo de -65°C . La mezcla se agita a -50°C durante 1 h hasta obtener una solución de LDA. A una solución del compuesto H1 (50 g, 0,26 mol) en THF (170 mL) se le añade LDA, mientras se mantiene la temperatura interna debajo de -65°C , después se agita durante 1,5 h y se añade CO_2 a -65°C , después se ajusta el pH hasta 2~3 con HCl 1 N y se extrae con EtOAc (3×500ml). La capa orgánica se seca con Na_2SO_4 , se concentra al vacío para obtener el compuesto H2 (39,0 g, 63,4%).

10 H3) Éster metílico de ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico



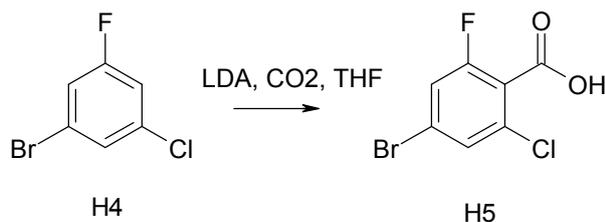
15 A una suspensión del compuesto H2 (52,5 g, 0,23 mol) en MeOH (320 mL) se le añade H_2SO_4 (98%) lentamente. La mezcla de reacción se somete a reflujo hasta que la TLC muestra que el material de partida se ha consumido completamente. El disolvente se retira y el resto resultante se reparte entre NaHCO_3 saturado y EtOAc. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a vacío para dar el producto H3 (50,0 g, 90,0%).

A-47)



20 Una suspensión del compuesto H3 (50,0 g, 0,20 mol), Bis(pinacolato)diboro (53,3 g, 0,21 mol), Pd(dppf)Cl_2 (15,0 g, 0,02 mol) y KOAc (61,5 g, 0,6 mol) en dioxano (400 mL) se calienta a 70°C rápidamente durante 2h. El dioxano se evapora al vacío y el resto resultante se lava con PE. La solución orgánica recogida se concentra al vacío. El producto bruto cristaliza a partir de PE para dar A-47 (52,76 g, 89,0%).

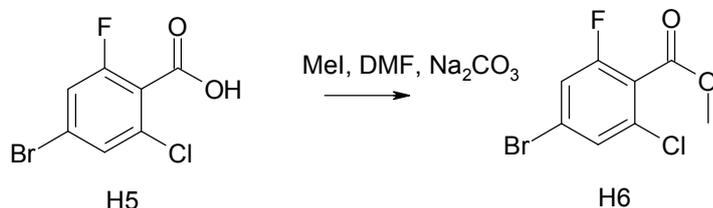
H5)



25 A una solución de DIA (2,4 g, 24 mmol) en THF (40 ml) se le añade n-BuLi (8,8 mL, 22 mmol) gota a gota a -78°C . La mezcla se agita a -78°C durante 1 h y luego se deja calentar hasta 0°C . La solución resultante se transfiere a una solución del compuesto H4 (4,16 g, 20 mmol) en THF (60 mL) a -78°C y se agita durante 1h, seguida de burbujeo con CO_2 seco durante otra hora. La solución obtenida se inactiva con HCl 1 N (50 mL) a 0°C y se extrae

con EtAOAc (200 mL). Las capas orgánicas se lavan con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secan y se concentran para proporcionar un producto bruto H5 (isómero, 5 g, bruto) en forma de un aceite pardo que se usa en la etapa siguiente directamente.

H6)

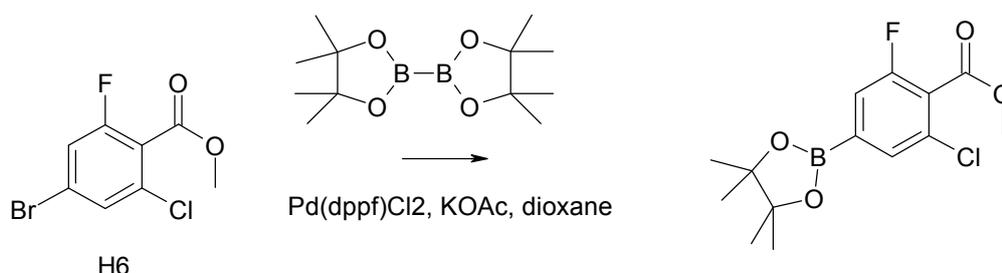


5

A una mezcla del compuesto H5 (20 g, 80 mmol) y K₂CO₃ (13,2 g, 96 mmol) en DMF (200 ml) se le añade yoduro de metilo (23 g, 160 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h, después se vierte en agua (600 ml) y se extrae con DCM (2*200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan y se concentran a presión reducida para proveer un aceite pardo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 100:1) para dar el compuesto H6 (isómero, 8 g, 49% para las 2 etapas) en forma de un aceite amarillo ligero.

10

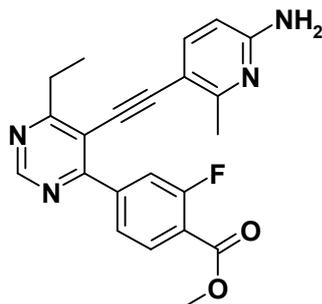
A-48)



15

Una mezcla del compuesto H6 (18 g, 68 mmol), bis(pinacolato)diboro (17,3 g, 68 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2,5 g, 3,4 mmol) y KOAc (20 g, 0,2 mol) en dioxano (300 mL) se calienta a 80°C durante 2 h y se concentra a sequedad a presión reducida. El resto resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 150:1) para dar el producto bruto en forma de un aceite claro, seguido de recristalización con hexano para dar A-48 (5,5 g, 35,7%) en forma de un sólido blanco.

A-50) Éster metílico de ácido 4-[5-(6-amino-2-metil-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico



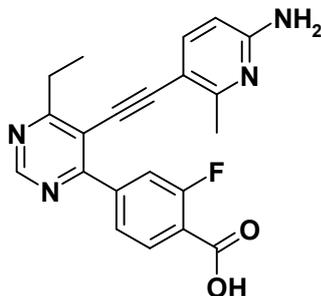
20

El compuesto del título se sintetiza en analogía al procedimiento general GP4, comenzando por 3,9 g (14, mmol) de 5-(6-Amino-2-metil-piridin-3-iletinil)-4-cloro-6-etil-pirimidina usando 3,7 g (18,6 mmol) de ácido 3-fluoro-4-metoxicarbonilfenil borónico, 502 g (0,71 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II), 10,7 mL (21,5 mmol) de Cs₂CO₃ 2M acuoso y 10 mL de EtOH en 100 mL de DME. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 80°C. Se filtra la mezcla de reacción sobre Celite, y se retira el disolvente a presión reducida. El producto bruto se tritura con agua y acetato de etilo. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y el disolvente se evapora a presión reducida. El producto bruto se agita con ciclohexano y se separa por filtración. Después de secar, se obtienen 4,0 g (72%) del producto deseado como material sólido, que se usa sin ulterior purificación en la etapa siguiente.

25

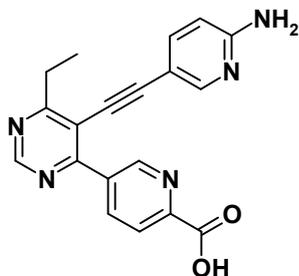
30

A-51) Ácido 4-[5-(6-amino-2-metil-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico



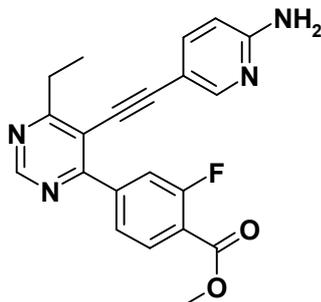
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP8, comenzando por 4,0 g (10,3 mmol) de éster metílico de ácido 4-[5-(6-amino-2-metil-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico, usando 1,29 g (30,7 mmol) de LiOH en 40 mL de agua y 200 mL de THF. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 50°C. El disolvente se separa a presión reducida y el resto se recoge en agua. Se añade HCl acuoso 1 M hasta que se alcance pH 5. El producto precipitado se separa por filtración y se lava con ACN. Después de secar, se obtienen 1,3 g (32%) del producto deseado como material sólido.

A-52) Ácido 5-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-piridina-2-carboxílico



10 El compuesto del título se sintetiza en analogía al procedimiento general GP4, comenzando por 1,2 g (4,63 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidina, usando 1,0 g (5,6 mmol) de ácido 4-metoxicarbonil-3-piridil borónico, 163 mg (0,23 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II), 7,0 mL (13,9 mmol) de Cs₂CO₃ acuoso 2 M y 2 mL de MeOH en 10 mL de DME. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 80°C. Se vierte en agua la mezcla de reacción, y se lava con DCM. Se añade HCl acuoso 1 M a la fase acuosa hasta alcanzar pH 5. El producto precipitado se separa por filtración y se lava con agua y metanol. Después de secar, se obtienen 290 mg (13%) del producto deseado como material sólido, que se usa sin ulterior purificación en la etapa siguiente.

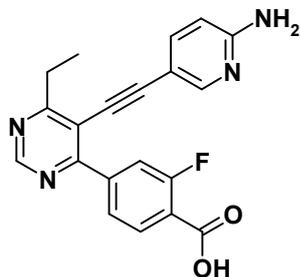
A-72) Éster metílico de ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico



20 El compuesto del título se sintetiza en analogía al procedimiento general GP4, comenzando por 15 g (58,06 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidina, usando 13,8 g (69,6 mmol) de ácido 3-fluoro-4-metoxicarbonilfenil borónico, 1,51 g (2,15 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II), 43,5 mL (87,0 mmol) de Cs₂CO₃ acuoso 2 M y 20 mL de EtOH en 200 mL de DME. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 80°C. Se filtra la mezcla de reacción sobre Celite y se retira el disolvente a presión reducida. El producto bruto se tritura con agua y se sonica durante 30 min. El producto precipitado se separa por filtración, se lava con ACN y una cantidad pequeña de MeOH. Después de secar, se obtienen 14,8 g (68%) del producto deseado como material sólido.

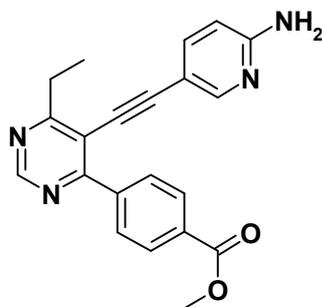
25

A-73) Ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico



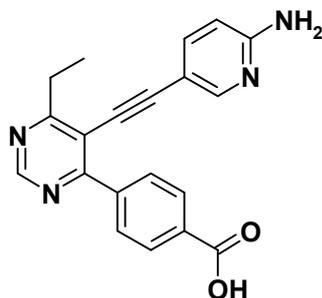
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP8, comenzando por 17,8 g (47,3 mmol) de éster metílico de ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico usando 3,97 g (94,6 mmol) de LiOH en 30 mL de agua y 300 mL de THF. La mezcla de reacción se agita durante una noche a TA. El disolvente se elimina a presión reducida y el resto se recoge en agua. Se añade HCl acuoso 1 M hasta alcanzar pH 5. El producto precipitado se separa por filtración y se lava con ACN. Después de secar, se obtienen 17,1 g (85%) del producto deseado como material sólido.

A-74) Éster metílico de ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-benzoico



10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP4, comenzando por 2,0 g (7,73 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidina usando 2,1 g (11,6 mmol) de ácido 4-metoxicarbonilfenil borónico, 271,3 mg (0,39 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II), 5,7 mL (11,5 mmol) de una solución acuosa 2 M de Cs₂CO₃ y 2 mL de EtOH en 5 mL de DME. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 130°C en el microondas. La mezcla de reacción se suspende en MeOH y el producto precipitado se retira por filtración y se lava con MeOH. Después de secar, se obtienen 2,25 g (81%) del producto deseado como material sólido.

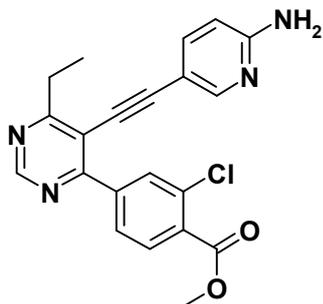
A-75) Ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-benzoico



20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP8, comenzando por 2,25 g (6,28 mmol) de éster metílico de ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-benzoico, usando 1,32 g (31,4 mmol) de LiOH en 5 mL de agua y 50 mL de THF. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 50°C. El disolvente se separa a presión reducida y el resto se recoge en agua. Se añade HCl acuoso 1 M hasta alcanzar pH 5. El producto precipitado se separa por filtración y se recoge en agua. Después de liofilizar, se obtienen 2,3 g de producto bruto, que se utiliza para la etapa siguiente sin ulterior purificación.

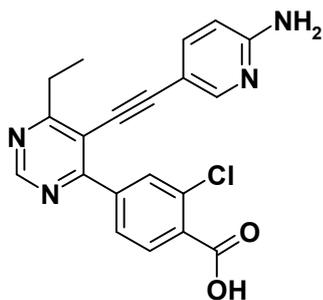
25

A-76) Éster metílico de ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-cloro-benzoico



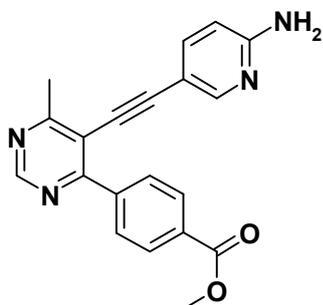
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP4, comenzando por 4,0 g (15,5 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidina usando 4,3 g (20,1 mmol) de ácido 3-cloro-4-metoxicarbonilfenil borónico, 543 mg (0,77 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II), 11,6 mL (23,2 mmol) de una solución acuosa 2 M de Cs₂CO₃ y 10 mL de EtOH en 100 mL de DME. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 80°C. El disolvente se separa a presión reducida y el resto se recoge en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran sobre celite y el disolvente se retira a presión reducida. Después de secar, se obtienen 3,3 g (54%) del producto deseado.

A-77) Ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-cloro-benzoico



15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP8, comenzando por 3,3 g (8,4 mmol) de éster metílico de ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-cloro-benzoico usando 1,06 g (25,2 mmol) de LiOH en 20 mL de agua y 100 mL de THF. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 50°C. El disolvente se separa a presión reducida y el resto se recoge en agua. Se añade HCl acuoso 1 M hasta alcanzar pH 5-6. El producto precipitado se separa por filtración y se lava con agua y MeOH. Después de secar, se obtienen 2,5 g (89%) del producto deseado como material sólido.

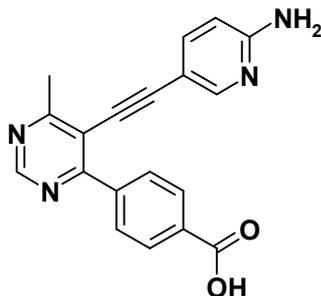
A-78) Éster metílico de ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-benzoico



20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP4, comenzando por 2,0 g (8,2 mmol) de 4-cloro-6-metil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidina, usando 2,2 g (12,3 mmol) de ácido 4-metoxicarbonilfenil borónico, 240 mg (1,5 mmol) 287 mg (0,41 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II), 6,1 mL (12,3 mmol) de Cs₂CO₃ acuoso 2 M y 2 mL de EtOH en 5 mL de DME. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 130°C en el microondas. La mezcla de reacción se suspende en MeOH y el producto precipitado se retira por filtración y se lava con MeOH. Después de secar, se obtienen 2,2 g (77%) del producto deseado como material sólido.

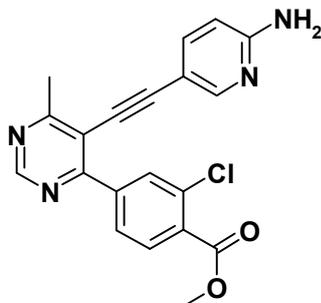
25

A-79) Ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-benzoico



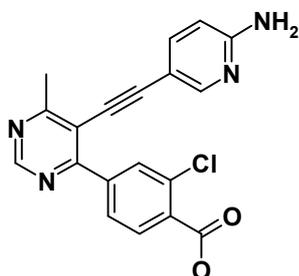
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP8, comenzando por 2,2 g (6,3 mmol) de éster metílico de ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-benzoico, usando 1,33 g (31,6 mmol) de LiOH en 5 mL de agua y 50 mL de THF. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 50°C. El disolvente se separa a presión reducida y el resto se recoge en agua. Se añade HCl acuoso 1 M hasta alcanzar pH 5. El producto precipitado se separa por filtración y se recoge en agua. Después de liofilizar, se obtienen 2,7 g de producto bruto, que se utiliza para la etapa siguiente sin ulterior purificación.

A-80) Éster metílico de ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-2-cloro benzoico



10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP4, comenzando por 10 g (40,9 mmol) de 4-cloro-6-metil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidina, usando 10,5 g (49,0 mmol) de ácido 2-cloro-4-metoxicarbonilfenil borónico, 1,43 g (2,04 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II), 61,3 mL (122 mmol) de una solución acuosa 2 M de Cs₂CO₃ y 50 mL de EtOH en 500 mL de DME. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a 80°C. Se filtra la mezcla de reacción sobre Celite, y se retira el disolvente a presión reducida. Se añade agua y el producto precipitado se separa por filtración y se lava con ACN y MeOH. Después de secar, se obtienen 13,8 g de producto bruto, que se utiliza en la etapa siguiente sin ulterior purificación.

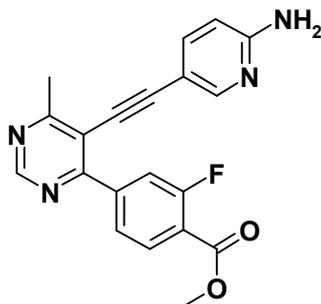
A-81) Ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-2-cloro benzoico



20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP8, comenzando por 13,8 g (36,4 mmol) de éster metílico de ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-2-cloro-benzoico, usando 7,64 g (182 mmol) de LiOH en 200 mL de agua y 400 mL de THF. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 50°C. El disolvente se separa a presión reducida y el resto se recoge en agua. Se añade HCl acuoso 1 M hasta alcanzar pH 5-6. El producto precipitado se separa por filtración y se lava con agua y MeOH. Después de secar, se obtienen 12,1 g del producto deseado, que se utiliza para la etapa siguiente sin ulterior purificación.

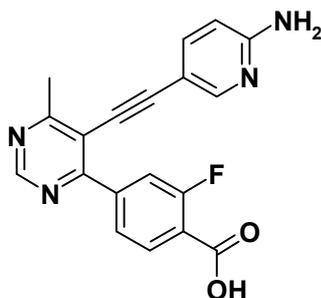
25

A-82) Éster metílico de ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-2-fluoro benzoico (C-45)



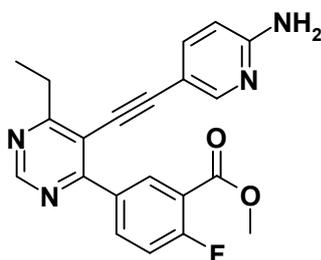
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP4, comenzando con 2,0 g (8,2 mmol) de 4-cloro-6-metil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidina, usando 2,9 g (14,7 mmol) de ácido 2-fluoro-4-metoxicarbonilfenil borónico, 287 mg (0,41 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II), 6,1 mL (12,3 mmol) de una solución acuosa 2 M de Cs_2CO_3 y 2 mL de EtOH en 5 mL de DME. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 130°C en el microondas. La mezcla de reacción se suspende en MeOH y el producto precipitado se retira por filtración y se lava con MeOH. Después de secar, se obtienen 2,3 g (68%) del producto deseado como material sólido.

10 A-83) Ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-2-fluoro benzoico



15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP8, comenzando por 2,28 g (6,29 mmol) de éster metílico de ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-2-fluoro benzoico, usando 1,32 g (31,5 mmol) de LiOH en 5 mL de agua y 50 mL de THF. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 50°C. El disolvente se separa a presión reducida y el resto se recoge en agua. Se añade HCl acuoso 1 M hasta alcanzar pH 5. El producto precipitado se separa por filtración y se recoge en agua. Después de liofilizar, se obtienen 2,7 g de producto bruto, que se utiliza para la etapa siguiente sin ulterior purificación.

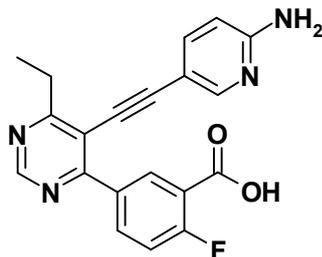
A-84) Éster metílico de ácido 5-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico



20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP4, comenzando por 1,5 g (5,8 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidina, usando 1,7 g (8,7 mmol) de ácido (4-fluoro-3-metoxicarbonil)fenil borónico, 203 mg (0,29 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II), 1,94 g (13,9 mmol) de K_2CO_3 en 18 mL de DME/ H_2O /EtOH (10:5:1 v/v/v). La mezcla de reacción se agita durante 3 h a 80°C. Se filtra la mezcla sobre Celite, y se retira el disolvente a presión reducida. Se añade agua y el producto precipitado se separa por filtración y se lava con ACN y MeOH. Después de secar, se obtienen 1,5 g (68%) de producto bruto, que se utiliza para la etapa siguiente sin ulterior purificación.

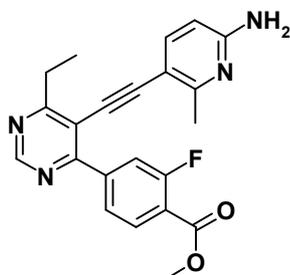
25

A-85) Ácido 5-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico



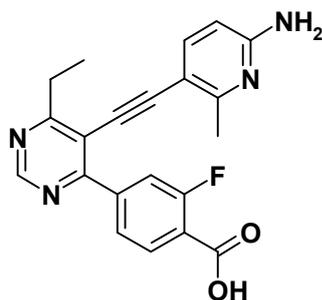
- 5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP8, comenzando por 1,5 g (3,98 mmol) de éster metílico de ácido 5-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico, usando 334 mg (7,97 mmol) de LiOH en 20 mL de THF y 5 mL de agua. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 50°C. Se añade HCl acuoso 1 M hasta alcanzar pH 5. El disolvente se separa a presión reducida y el resto se agita en MeOH. Después de secar, el producto bruto (0,8 g) se usa en la siguiente etapa sin más purificación.

A-86) Éster metílico de ácido 4-[5-(6-amino-2-metil-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico



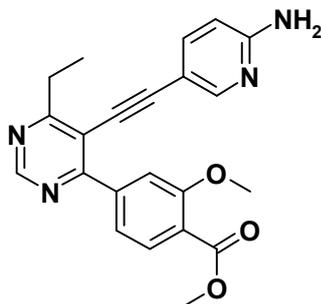
- 10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP4, comenzando por 3,90 g (14,3 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-(6-amino-2-metil-piridin-3-iletinil)-pirimidina, usando 3,38 g (18,6 mmol) de ácido 3-fluoro-4-metoxicarbonilfenil borónico, 502 mg (0,71 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II), 10,7 mL (21,5 mmol) de una solución acuosa 2 M de Cs₂CO₃ y 10 mL de EtOH en 100 mL de DME. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 80°C. El disolvente se separa a presión reducida y el resto se recoge en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran sobre celite y el disolvente se retira a presión reducida. Después de secar, se obtienen 4,0 g (72%) del producto deseado.
- 15

A-87) Ácido 4-[5-(6-amino-2-metil-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico



- 20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP8, comenzando por 4,0 g (10,2 mmol) de éster metílico de ácido 4-[5-(6-amino-2-metil-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico, usando 1,29 g (30,7 mmol) de LiOH en 40 mL de agua y 200 mL de THF. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 50°C. El THF se separa a presión reducida y el resto se recoge en agua. Se añade HCl acuoso 1 M hasta alcanzar pH 5-6. El producto precipitado se separa por filtración y se lava con agua y MeOH. Después de secar, se obtienen 1,25 g (32%) del producto deseado como material sólido.
- 25

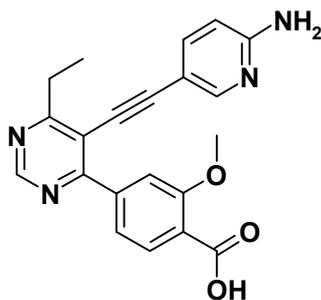
A-92) Éster metílico de ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-metoxi-benzoico



5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP4, comenzando por 2,5 g (9,7 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidina, usando 2,4 g (11,6 mmol) de ácido 3-metoxi-4-metoxicarbonilfenil borónico, 339 mg (0,48 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II), 14 mL (28,2 mmol) de una solución acuosa 2 M de Cs₂CO₃ y 5 mL de MeOH en 50 mL de DME. La mezcla de reacción se agita a 90°C durante 2 horas. El disolvente se separa a presión reducida y el resto se recoge en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran sobre celite y el disolvente se retira a presión reducida. Después de secar, se obtienen 3,3 g (89%) del producto deseado.

10

A-93) Ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-metoxi-benzoico



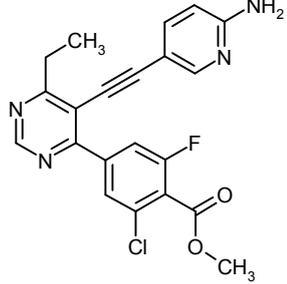
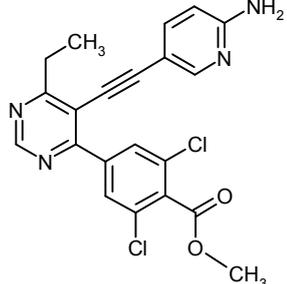
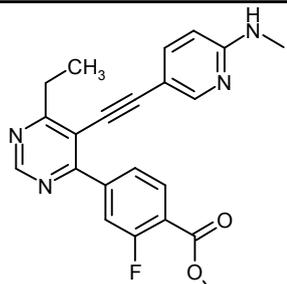
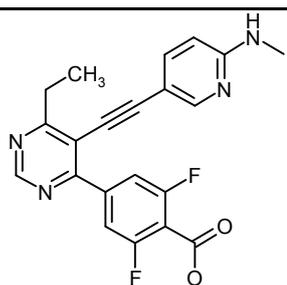
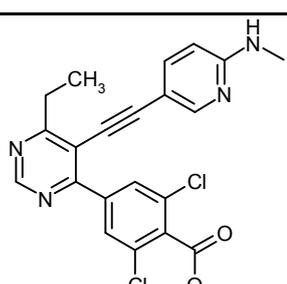
15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general GP8, comenzando por 7,5 g (19,3 mmol) de éster metílico de ácido 4-[5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-metoxi-benzoico, usando 4,05 g (96,5 mmol) de LiOH en 100 mL de agua y 200 mL de THF. La mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se separa a presión reducida y el resto se recoge en agua. Se añade HCl acuoso 1 M hasta alcanzar pH 5-6. El producto precipitado se separa por filtración y se lava con agua y acetonitrilo. Después de secar, se obtienen 6,5 g (89%) del producto deseado como material sólido.

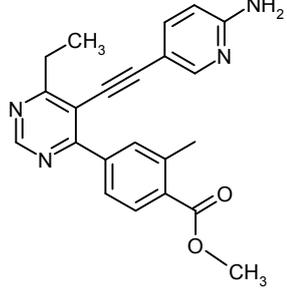
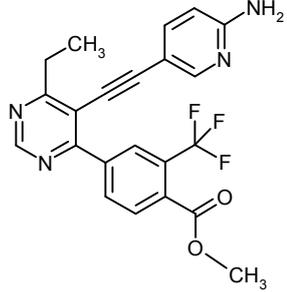
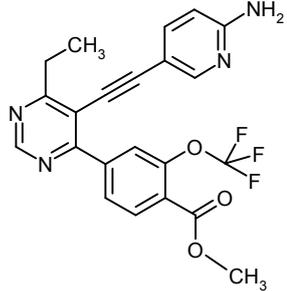
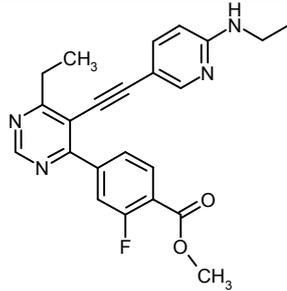
20

Los intermedios A-94 a A-96G se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento general GP4 (reacción Suzuki) anteriormente señalado. Los haluros apropiados requeridos para la síntesis pueden deducirse a partir de la tabla de ejemplos.

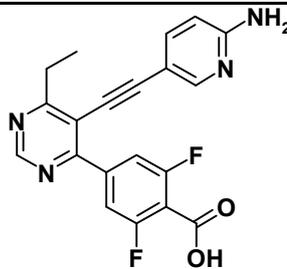
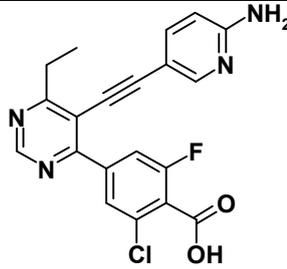
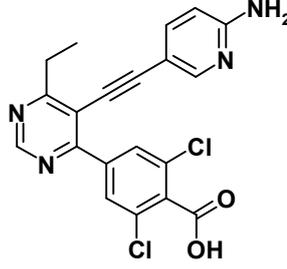
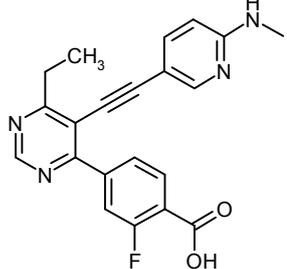
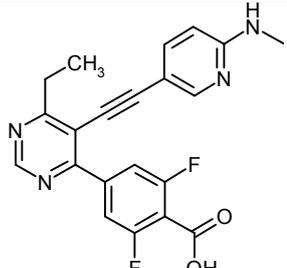
20

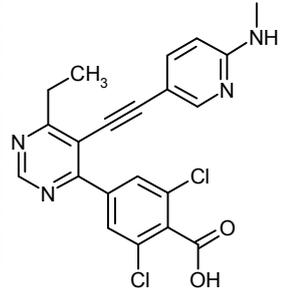
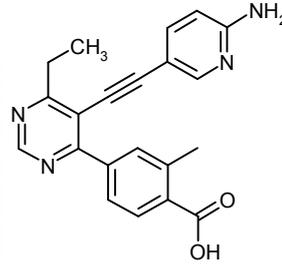
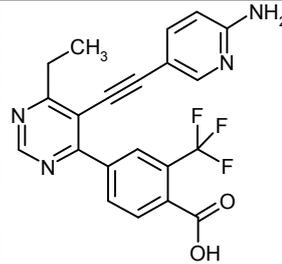
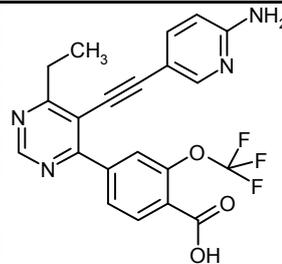
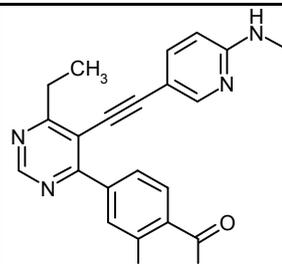
| Núm. | Estructura | Int. 1 | Int. 2 | PM | PM [M+H] |
|------|------------|--------|--------|--------|----------|
| A-94 | | A-43 | A-47 | 394,38 | 395 |

| Núm. | Estructura | Int. 1 | Int. 2 | PM | PM [M+H] |
|-------|---|--------|--|--------|-------------|
| A-95 |  | A-43 | A-48 | 410,84 | 412 |
| A-96 |  | A-43 | ácido 3,5-dicloro-4-metoxicarbonilfenil borónico | 427,29 | 428 |
| A-96A |  | A-45 | ácido 3-fluoro-4-metoxicarbonilfenil borónico | 390,42 | 392 |
| A-96B |  | A-45 | A-47 | 408,40 | 410 |
| A-96C |  | A-45 | ácido 3,5-dicloro-4-metoxicarbonilfenil borónico | 441,32 | 443 |

| Núm. | Estructura | Int. 1 | Int. 2 | PM | PM [M+H] |
|-------|---|--------|--|--------|-------------|
| A-96D |  | A-43 | ácido 3-metil-4-metoxicarbonilfenil borónico | 372,43 | 374 |
| A-96E |  | A-43 | ácido 3-trifluorometil-4-metoxicarbonilfenil borónico | 426,40 | 428 |
| A-96F |  | A-43 | ácido 3-trifluorometoxi-4-metoxicarbonilfenil borónico | 442,40 | |
| A-96G |  | A-46 | ácido 3-fluoro-4-metoxicarbonilfenil borónico | 404,45 | 406 |

Los intermedios A-100 a A-109 se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento general GP8 anteriormente señalado. Los ésteres metílicos apropiados requeridos para la síntesis pueden deducirse a partir de la tabla de ejemplos.

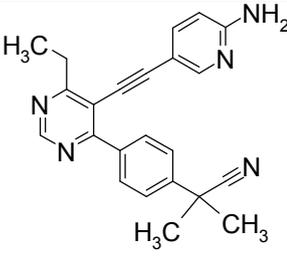
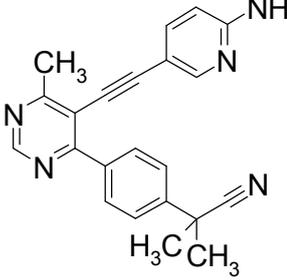
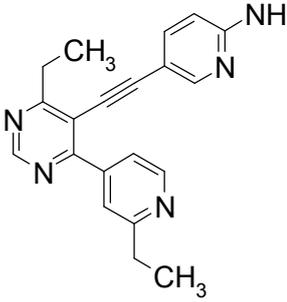
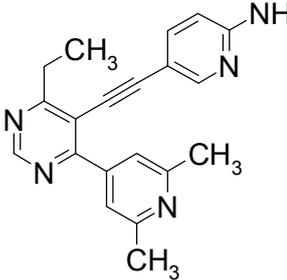
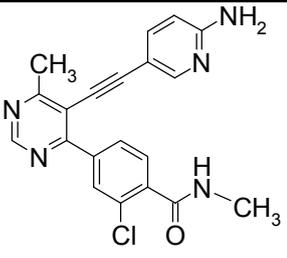
| Núm. | Estructura | Intermedio 1 | PM | PM [M+H] |
|-------|---|--------------|--------|-------------|
| A-100 |  | A-94 | 380,36 | 382 |
| A-101 |  | A-95 | 396,81 | 398 |
| A-102 |  | A-96 | 413,27 | 415 |
| A-103 |  | A-96A | 376,39 | 378 |
| A-104 |  | A-96B | 394,38 | 396 |

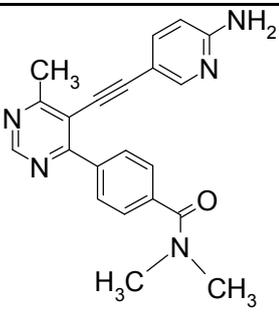
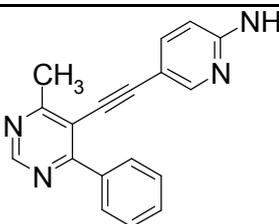
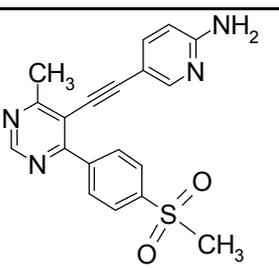
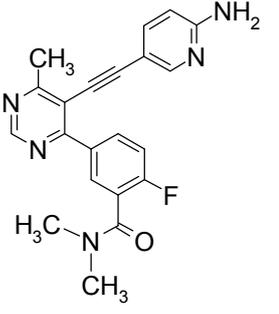
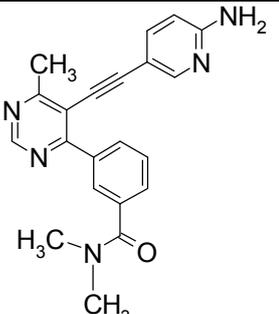
| Núm. | Estructura | Intermedio 1 | PM | PM [M+H] |
|-------|---|--------------|--------|-------------|
| A-105 |  | A-96C | 427,29 | 429 |
| A-106 |  | A-96D | 358,40 | 360 |
| A-107 |  | A-96E | 412,37 | 414 |
| A-108 |  | A-96F | 428,37 | 430 |
| A-109 |  | A-96G | 390,42 | 392 |

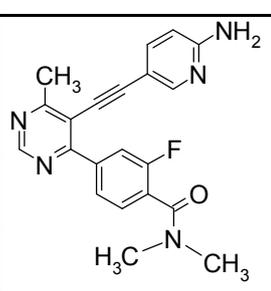
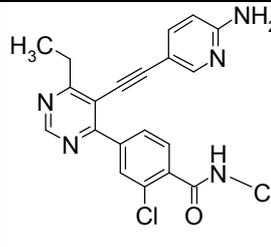
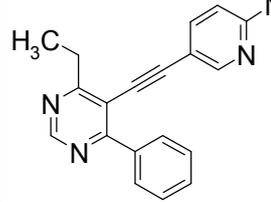
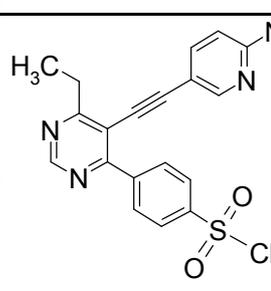
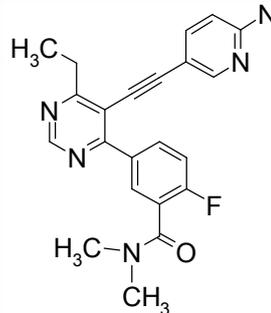
Ejemplos C

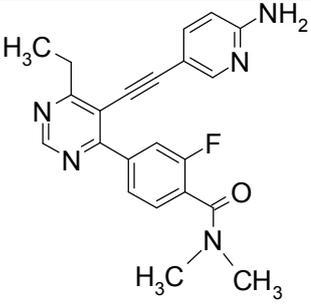
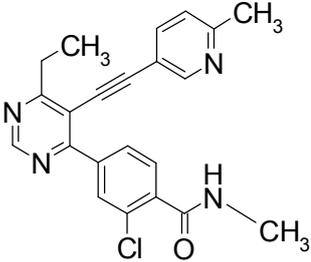
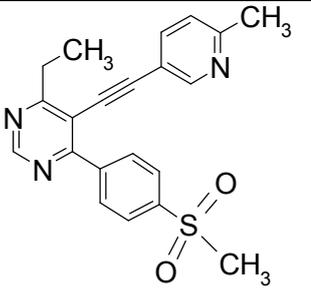
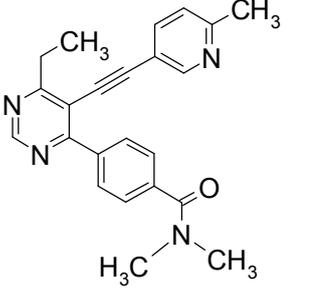
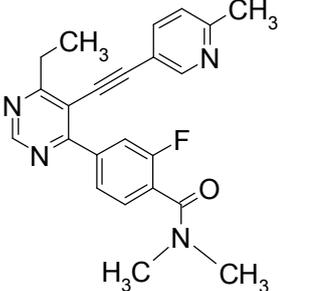
Los ejemplos C-1 a C-53 se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento general GP4 (reacción Suzuki) anteriormente señalado. Los haluros apropiados requeridos para la síntesis pueden deducirse a partir de la tabla de ejemplos.

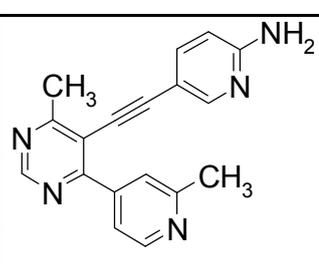
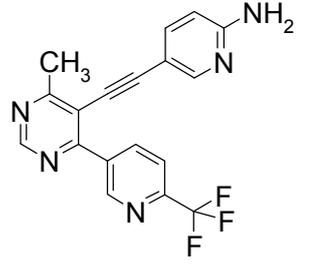
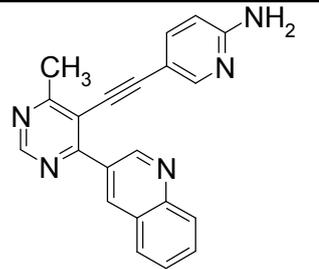
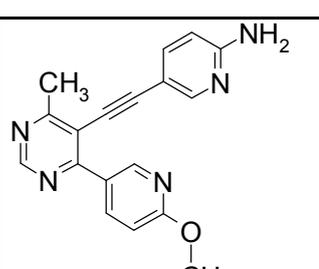
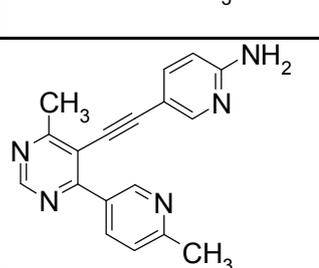
Tabla 2: Ejemplos C-1 – C-53

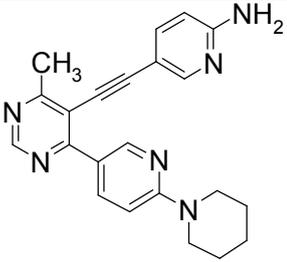
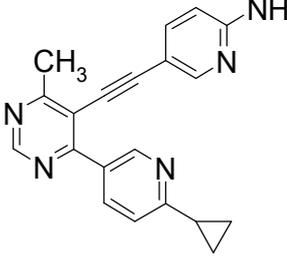
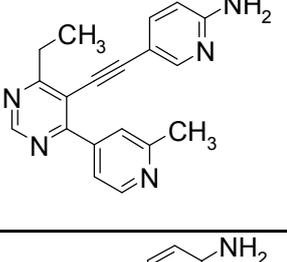
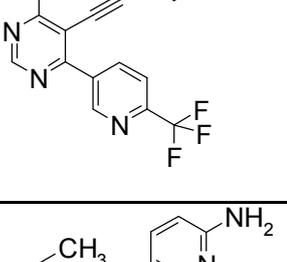
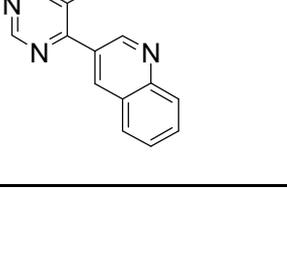
| Núm. | Estructura | Int. | PM | PM [M+H] | t _R [min] | CE ₅₀ PC3 [nM] |
|------|---|------|--------|-------------|----------------------|---------------------------------|
| C-1 |  | A-43 | 367,45 | 368 | 1,78 | 49 |
| C-2 |  | A-41 | 353,43 | 354 | 1,65 | 85 |
| C-3 |  | A-43 | 329,41 | 330 | 1,57 | 78 |
| C-4 |  | A-43 | 329,41 | 330 | 1,54 | 60 |
| C-5 |  | A-41 | 377,83 | 378 | 1,32 | 50 |

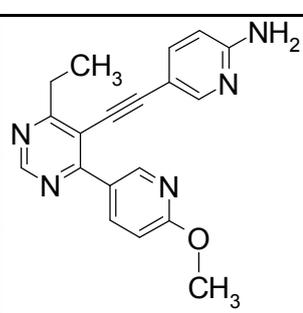
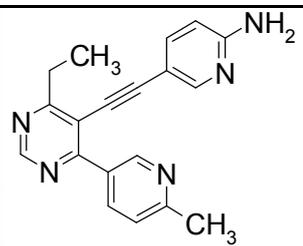
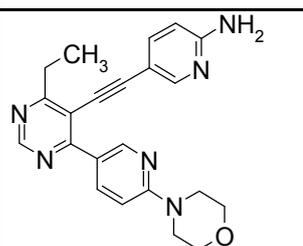
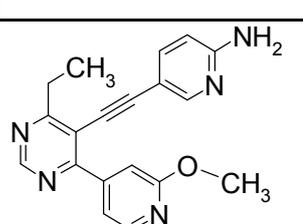
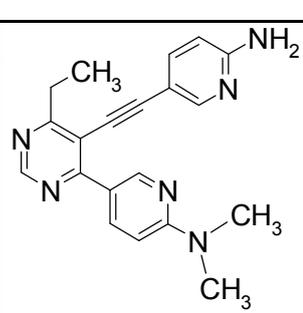
| Núm. | Estructura | Int. | PM | PM [M+H] | t _R [min] | CE ₅₀ PC3 [nM] |
|------|---|------|--------|-------------|----------------------|---------------------------------|
| C-6 |  | A-41 | 357,42 | 358 | 1,34 | 77 |
| C-7 |  | A-41 | 286,34 | 287 | 1,47 | 163 |
| C-8 |  | A-41 | 364,43 | 365 | 1,3 | 173 |
| C-9 |  | A-41 | 375,41 | 376 | 1,39 | 275 |
| C-10 |  | A-41 | 357,42 | 358 | 1,35 | 134 |

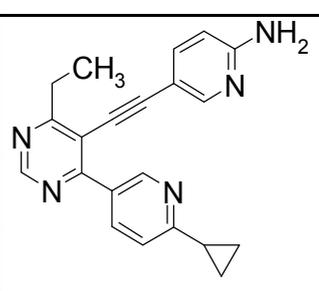
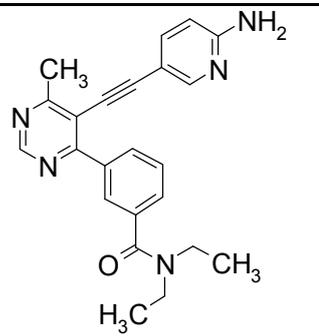
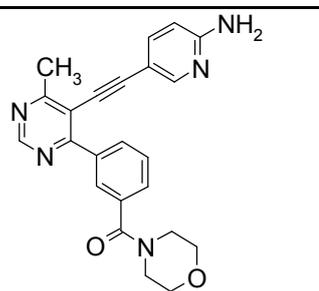
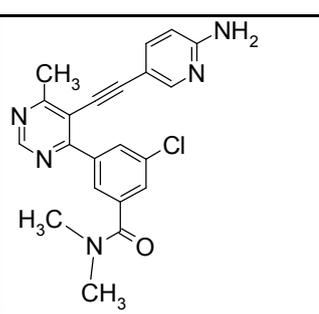
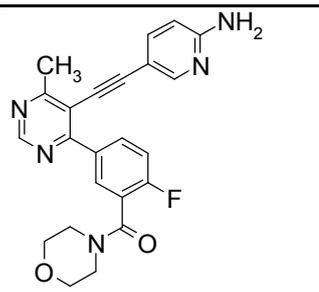
| Núm. | Estructura | Int. | PM | PM [M+H] | t _R [min] | CE ₅₀ PC3 [nM] |
|------|---|------|--------|-------------|----------------------|---------------------------------|
| C-11 |  | A-41 | 375,41 | 376 | 1,38 | 67 |
| C-12 |  | A-43 | 391,86 | 392 | 1,45 | 46 |
| C-13 |  | A-43 | 300,36 | 301 | 1,63 | 170 |
| C-14 |  | A-43 | 378,45 | 379 | 1,47 | 100 |
| C-15 |  | A-43 | 389,43 | 390 | 1,53 | 142 |

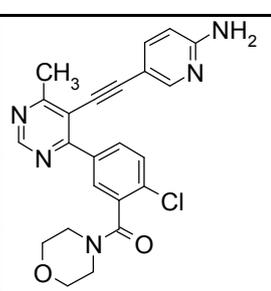
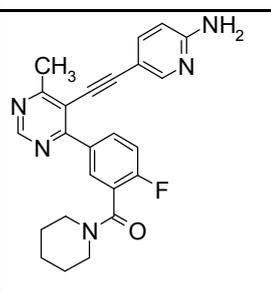
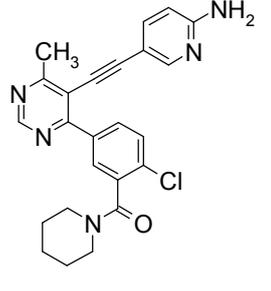
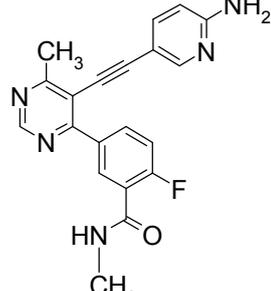
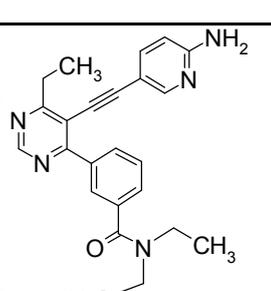
| Núm. | Estructura | Int. | PM | PM [M+H] | t _R [min] | CE ₅₀ PC3 [nM] |
|-------|---|------|--------|-------------|----------------------|---------------------------------|
| C-15A |  | A-43 | 389,43 | 390 | 1,55 | 74 |
| C-16 |  | A-42 | 390,87 | 391/393 | 1,64 | 627 |
| C-17 |  | A-42 | 377,47 | 378 | 1,63 | 603 |
| C-18 |  | A-42 | 370,45 | 371 | 1,64 | 612 |
| C-19 |  | A-42 | 388,44 | 289 | 1,71 | 506 |

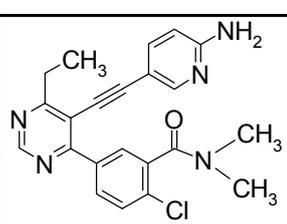
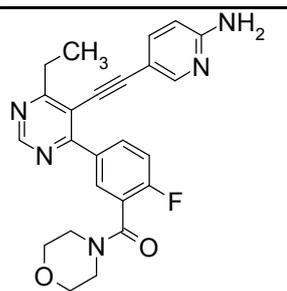
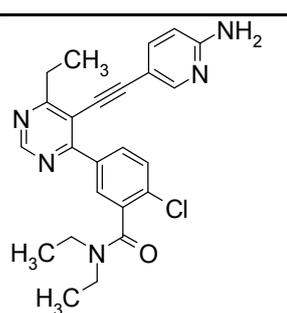
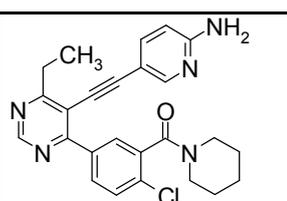
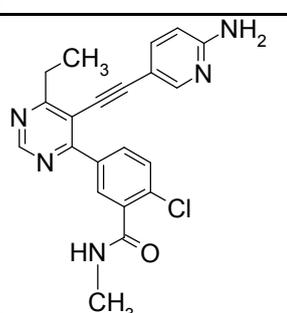
| Núm. | Estructura | Int. | PM | PM [M+H] | t _R [min] | CE ₅₀ PC3 [nM] |
|------|---|------|--------|-------------|----------------------|---------------------------------|
| C-20 |  | A-41 | 301,35 | 302 | 1,33 | 191 |
| C-21 |  | A-41 | 355,32 | 356 (564) | 1,60 (1,70) | 265 |
| C-22 |  | A-41 | 337,38 | 338 | 1,50 | 163 |
| C-23 |  | A-41 | 317,35 | 318 | 1,45 | 245 |
| C-24 |  | A-41 | 301,35 | 302 | 1,34 | 153 |

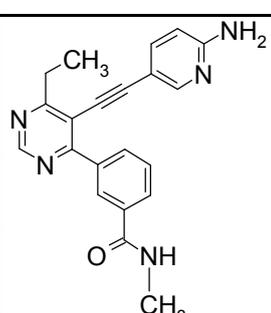
| Núm. | Estructura | Int. | PM | PM [M+H] | t _R [min] | CE ₅₀ PC3 [nM] |
|------|---|------|--------|-------------|----------------------|---------------------------------|
| C-25 |  | A-41 | 370,46 | 371 | 1,62 | 407 |
| C-26 |  | A-41 | 327,39 | 328 | 1,53 | 170 |
| C-27 |  | A-43 | 315,38 | 316 | 1,47 | 138 |
| C-28 |  | A-43 | 369,35 | 370 | 1,74 | 139 |
| C-29 |  | A-43 | 351,41 | 352 | 1,63 | 123 |

| Núm. | Estructura | Int. | PM | PM [M+H] | t _R [min] | CE ₅₀ PC3 [nM] |
|------|---|------|--------|-------------|----------------------|---------------------------------|
| C-30 |  | A-43 | 331,38 | 332 | 1,59 | 178 |
| C-31 |  | A-43 | 315,38 | 316 | 1,46 | 133 |
| C-32 |  | A-43 | 386,46 | 387 | 1,56 | 95 |
| C-33 |  | A-43 | 331,38 | 332 | 1,59 | 106 |
| C-34 |  | A-43 | 344,42 | 345 | 1,58 | 78 |

| Núm. | Estructura | Int. | PM | PM [M+H] | t _R [min] | CE ₅₀ PC3 [nM] |
|------|---|------|--------|-------------|----------------------|---------------------------------|
| C-35 |  | A-43 | 341,42 | 342 | 1,65 | 131 |
| C-36 |  | A-41 | 385,47 | 386 | 1,53 | 590 |
| C-37 |  | A-41 | 399,45 | 400 | 1,34 | 644 |
| C-38 |  | A-41 | 391,86 | 392 | 1,53 | 245 |
| C-39 |  | A-41 | 417,44 | 418 | 1,23 | 255 |

| Núm. | Estructura | Int. | PM | PM [M+H] | t _R [min] | CE ₅₀ PC3 [nM] |
|------|---|------|--------|-------------|----------------------|---------------------------------|
| C-40 |  | A-41 | 433,90 | 434 (623) | 1,29 (1,38) | 348 |
| C-41 |  | A-41 | 415,47 | 416 | 1,46 | 679 |
| C-42 |  | A-41 | 431,92 | 430 | 1,69 | 503 |
| C-43 |  | A-41 | 361,38 | 362 | 1,30 | 463 |
| C-44 |  | A-43 | 399,50 | 400 | 1,64 | 543 |

| Núm. | Estructura | Int. | PM | PM [M+H] | t _R [min] | CE ₅₀ PC3 [nM] |
|------|---|------|--------|-------------|----------------------|---------------------------------|
| C-45 |  | A-43 | 405,89 | 406 | 1,47 | 90 |
| C-46 |  | A-43 | 431,47 | 432 | 1,51 | 228 |
| C-47 |  | A-43 | 433,94 | 434 | 1,66 | 517 |
| C-48 |  | A-43 | 445,95 | 446 | 1,69 | 747 |
| C-49 |  | A-43 | 391,86 | 392 | 1,46 | 506 |

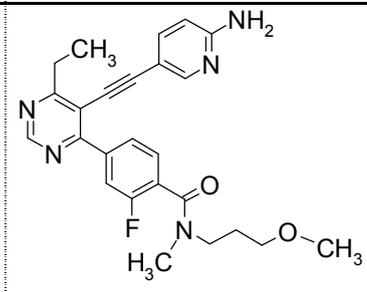
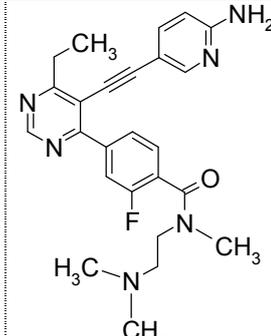
| Núm. | Estructura | Int. | PM | PM [M+H] | t _R [min] | CE ₅₀ PC3 [nM] |
|------|---|------|--------|-------------|----------------------|---------------------------------|
| C-50 |  | A-43 | 357,42 | 358 | 1,38 | 212 |

Ejemplos D

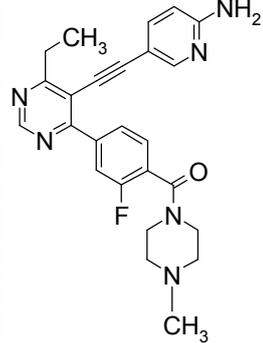
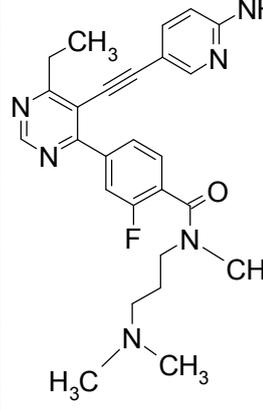
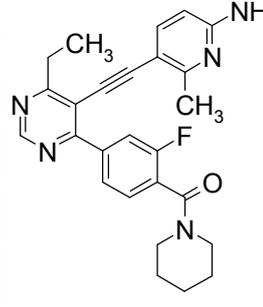
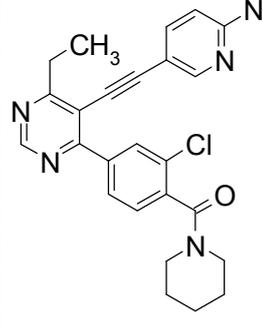
Los ejemplos D-1 a D-240 se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento general GP9 (formación de amida) anteriormente señalado. Los intermedios apropiados requeridos para la síntesis pueden deducirse a partir de la tabla de ejemplos.

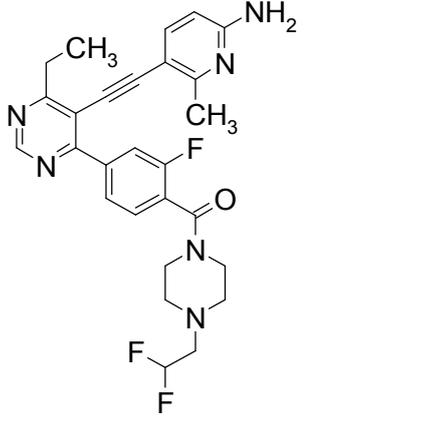
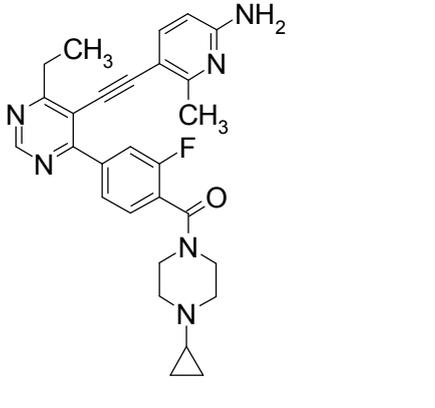
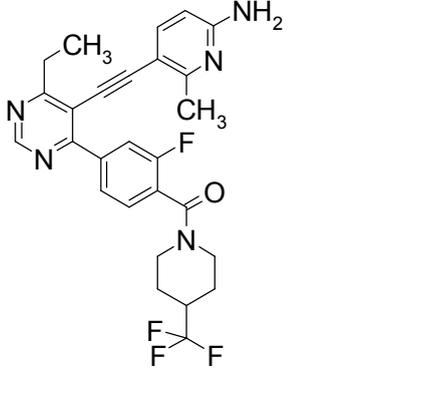
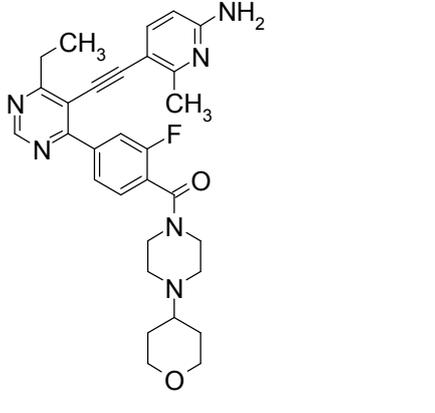
5

Tabla 3: Ejemplos D-1 – D240

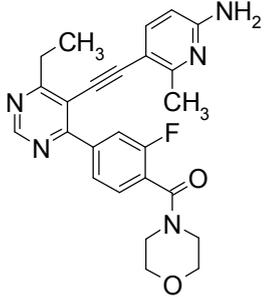
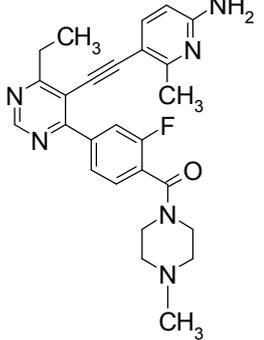
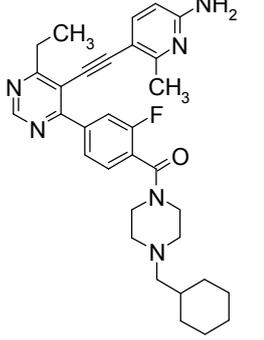
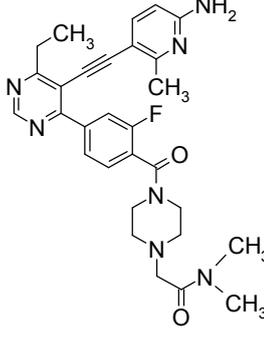
| Núm. | Estructura | Int. | PM | PM [M+H] | t _R [min] | CE ₅₀ PC3 [nM] |
|------|---|------|--------|-------------|----------------------|---------------------------------|
| D-1 |  | A-73 | 447,51 | 448 | 1,66 | 77 |
| D-2 |  | A-73 | 446,53 | 447 | 1,62 | 148 |

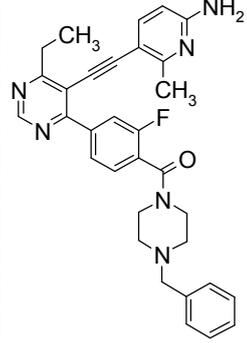
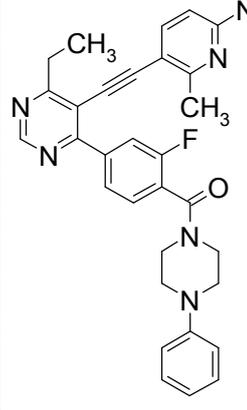
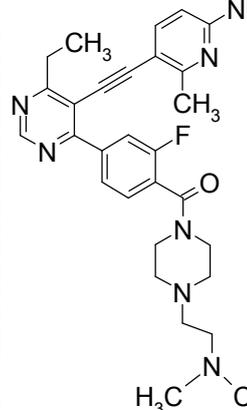
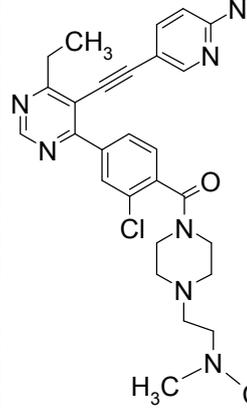
| | | | | | | |
|-----|--|------|--------|-----|------|-----|
| D-3 | | A-73 | 472,57 | 473 | 1,63 | 217 |
| D-4 | | A-73 | 433,48 | 434 | 1,49 | 33 |
| D-5 | | A-73 | 375,41 | 376 | 1,50 | 125 |
| D-6 | | A-73 | 419,46 | 420 | 1,45 | 32 |
| D-7 | | A-73 | 433,48 | 434 | 1,63 | 24 |

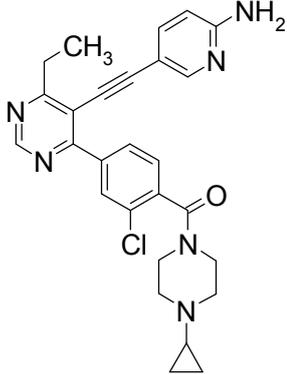
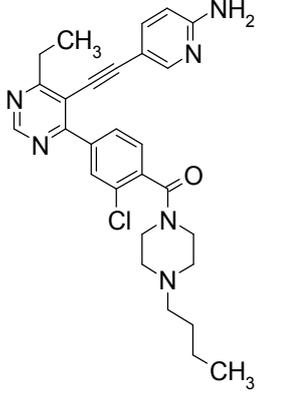
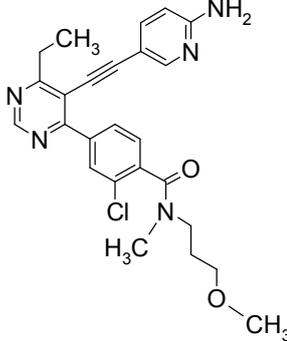
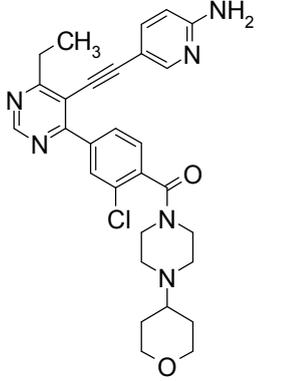
| | | | | | | |
|------|---|------|--------|-----|------|-----|
| D-8 |  | A-73 | 444,51 | 445 | 1,57 | 49 |
| D-9 |  | A-73 | 460,55 | 461 | 1,68 | 140 |
| D-10 |  | A-87 | 443,52 | 444 | 1,78 | 42 |
| D-11 |  | A-77 | 445,95 | 446 | 1,80 | 51 |

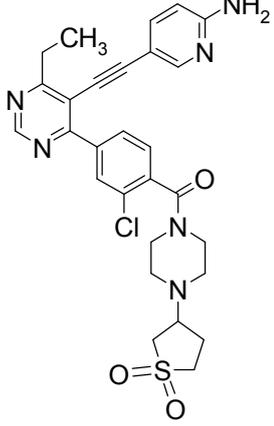
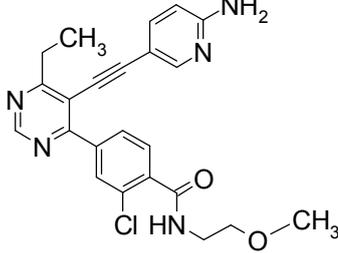
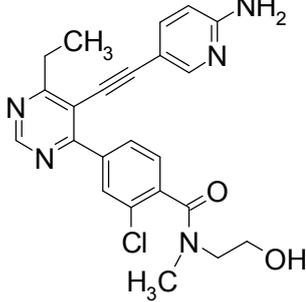
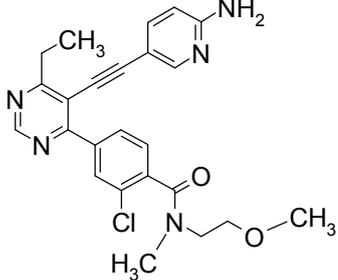
| | | | | | | |
|-------------|---|-------------|---------------|------------|-------------|-----------|
| <p>D-12</p> |  | <p>A-87</p> | <p>508,55</p> | <p>509</p> | <p>1,74</p> | <p>45</p> |
| <p>D-13</p> |  | <p>A-87</p> | <p>484,58</p> | <p>485</p> | <p>1,77</p> | <p>53</p> |
| <p>D-14</p> |  | <p>A-87</p> | <p>511,52</p> | <p>512</p> | <p>1,91</p> | <p>72</p> |
| <p>D-15</p> |  | <p>A-87</p> | <p>528,63</p> | <p>529</p> | <p>1,61</p> | <p>51</p> |

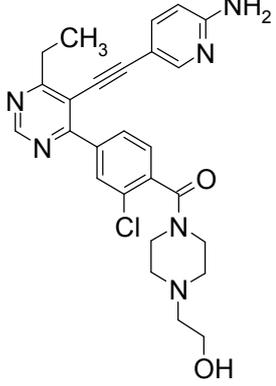
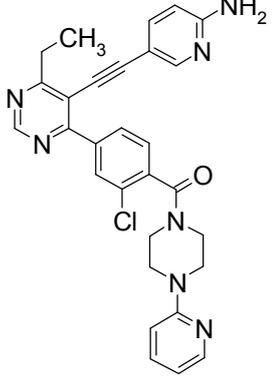
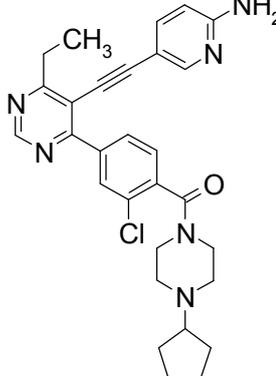
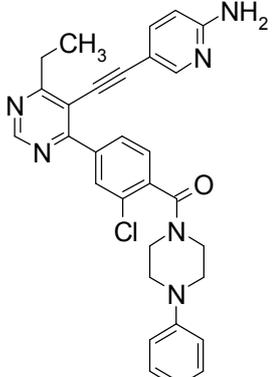
| | | | | | | |
|------|--|------|--------|-----|------|----|
| D-16 | | A-87 | 528,63 | 529 | 1,72 | 67 |
| D-17 | | A-87 | 562,67 | 563 | 1,53 | 76 |
| D-18 | | A-87 | 498,60 | 499 | 1,75 | 41 |
| D-19 | | A-87 | 536,63 | 537 | 1,64 | 30 |

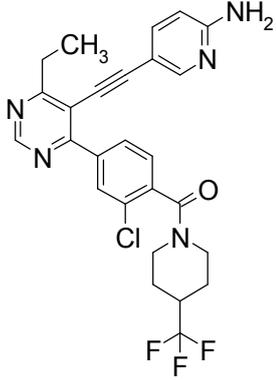
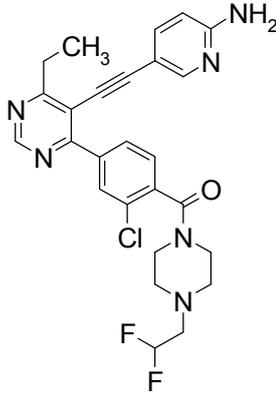
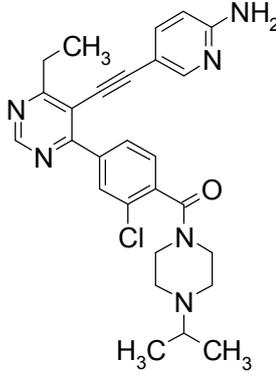
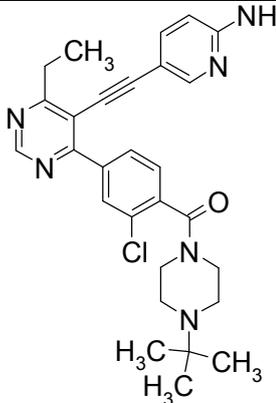
| | | | | | | |
|------|---|------|--------|-----|------|-----|
| D-20 |  | A-87 | 445,50 | 446 | 1,57 | 14 |
| D-21 |  | A-87 | 458,54 | 459 | 1,57 | 27 |
| D-22 |  | A-87 | 540,68 | 541 | 2,23 | 355 |
| D-23 |  | A-87 | 529,62 | 530 | 1,55 | 41 |

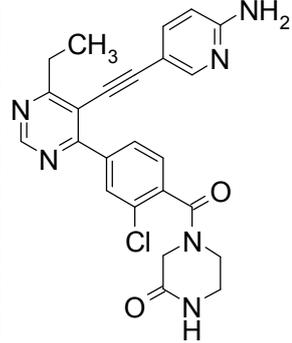
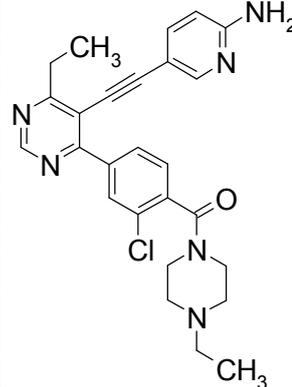
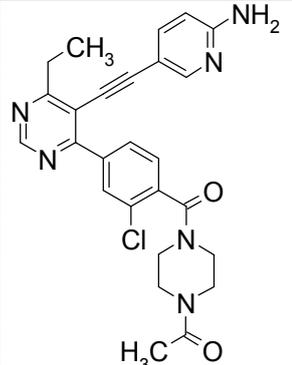
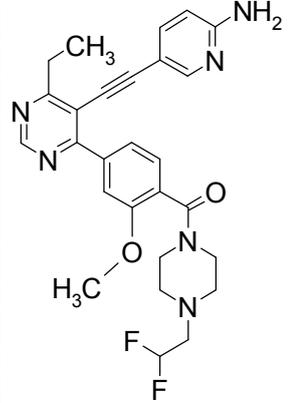
| | | | | | | |
|------|---|------|--------|-----|------|-----|
| D-24 |  | A-87 | 534,64 | 535 | 1,96 | 52 |
| D-25 |  | A-87 | 520,61 | 521 | 1,96 | 55 |
| D-26 |  | A-87 | 515,63 | 516 | 1,63 | 140 |
| D-27 |  | A-77 | 518,06 | 518 | 1,63 | 96 |

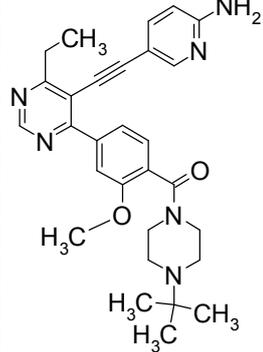
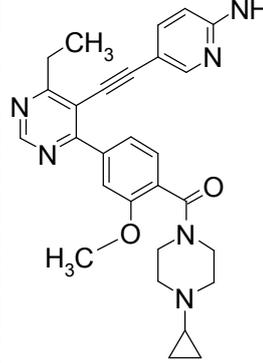
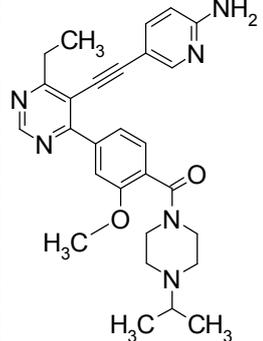
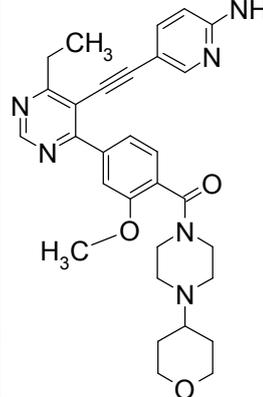
| | | | | | | |
|------|---|------|--------|---------|------|----|
| D-28 |  | A-77 | 487,00 | 487/489 | 1,78 | 9 |
| D-29 |  | A-77 | 503,05 | 503 | 1,93 | 56 |
| D-30 |  | A-77 | 463,97 | 464/466 | 1,68 | 71 |
| D-31 |  | A-77 | 531,06 | 531/533 | 1,62 | 23 |

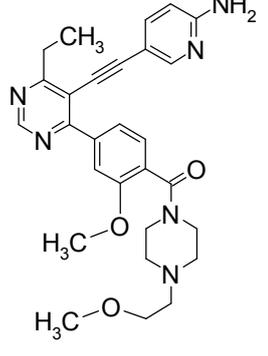
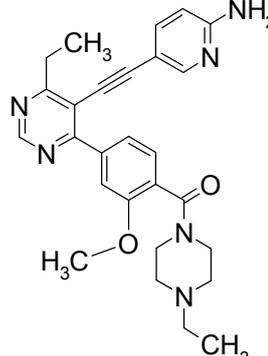
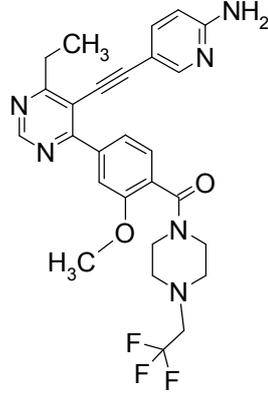
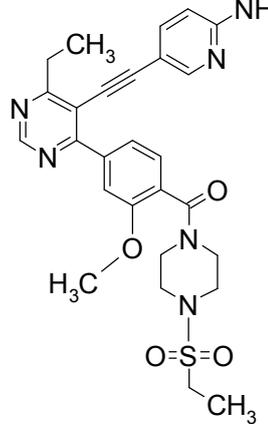
| | | | | | | |
|-------------|---|-------------|---------------|----------------|-------------|-----------|
| <p>D-32</p> |  | <p>A-77</p> | <p>565,10</p> | <p>565</p> | <p>1,53</p> | <p>38</p> |
| <p>D-33</p> |  | <p>A-77</p> | <p>435,91</p> | <p>436/438</p> | <p>1,53</p> | <p>45</p> |
| <p>D-34</p> |  | <p>A-77</p> | <p>435,91</p> | <p>436</p> | <p>1,45</p> | <p>36</p> |
| <p>D-35</p> |  | <p>A-77</p> | <p>449,94</p> | <p>450/452</p> | <p>1,64</p> | <p>35</p> |

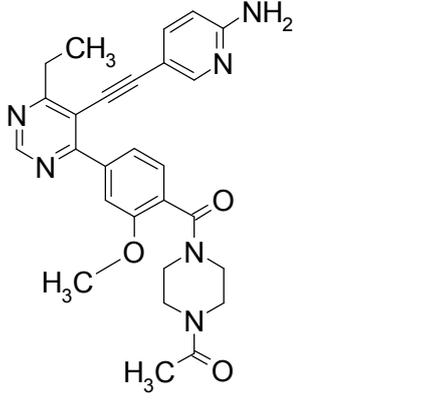
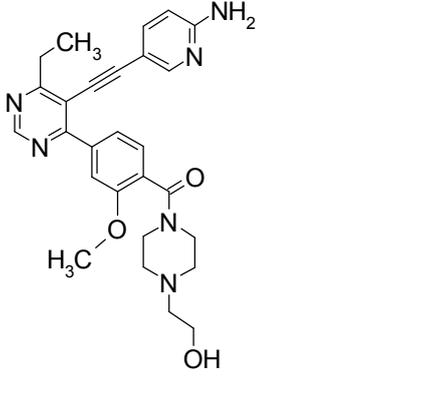
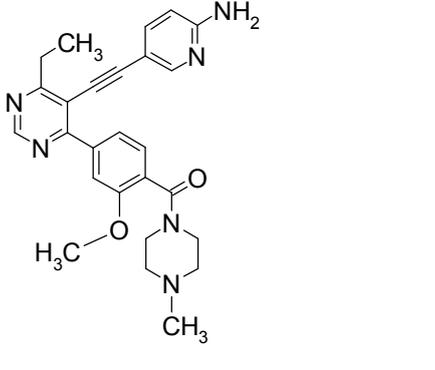
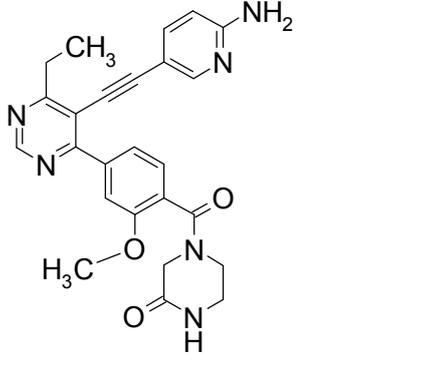
| | | | | | | |
|------|---|------|--------|---------|------|----|
| D-36 |  | A-77 | 490,99 | 491/493 | 1,47 | 41 |
| D-37 |  | A-77 | 524,03 | 524 | 1,82 | 38 |
| D-38 |  | A-77 | 515,06 | 515 | 1,90 | 65 |
| D-39 |  | A-77 | 523,04 | 523 | 1,97 | 67 |

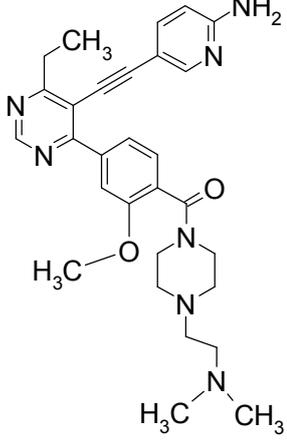
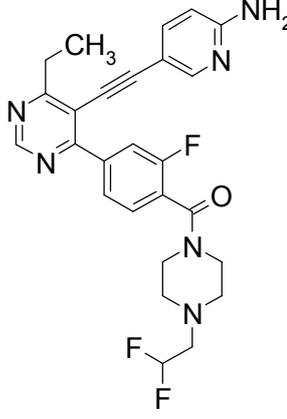
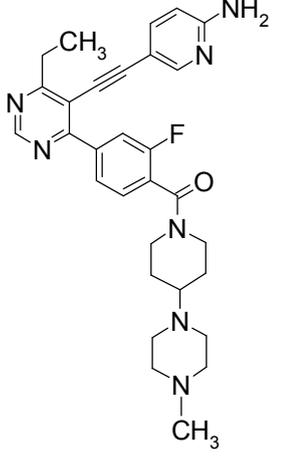
| | | | | | | |
|------|---|------|--------|-----|------|-----|
| D-40 |  | A-77 | 513,95 | 514 | 1,93 | 130 |
| D-41 |  | A-77 | 510,97 | 511 | 1,75 | 28 |
| D-42 |  | A-77 | 489,02 | 487 | 1,78 | 16 |
| D-43 |  | A-77 | 503,05 | 503 | 1,86 | 28 |

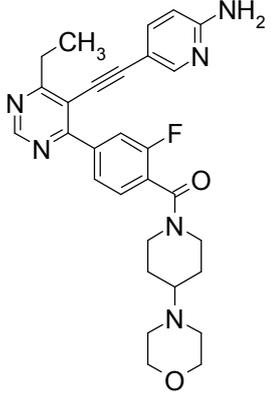
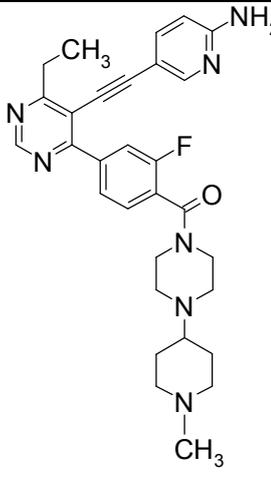
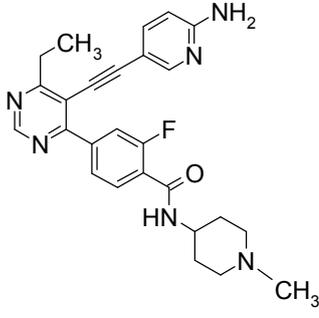
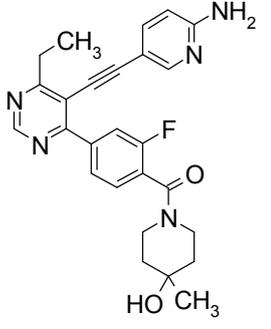
| | | | | | | |
|------|---|------|--------|-----|------|----|
| D-44 |  | A-77 | 460,92 | 461 | 1,43 | 56 |
| D-45 |  | A-77 | 474,99 | 475 | 1,68 | 54 |
| D-46 |  | A-77 | 488,98 | 489 | 1,51 | 74 |
| D-47 |  | A-93 | 506,55 | 507 | 1,64 | 58 |

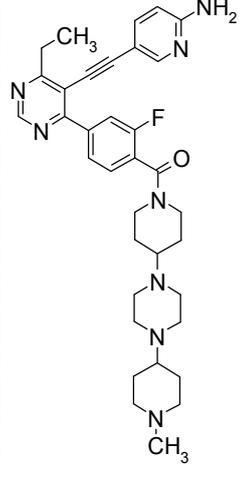
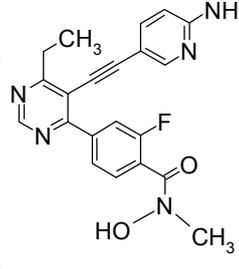
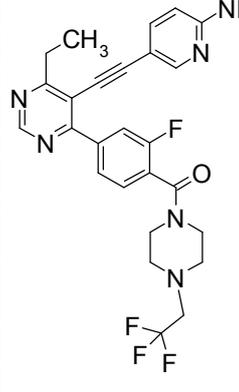
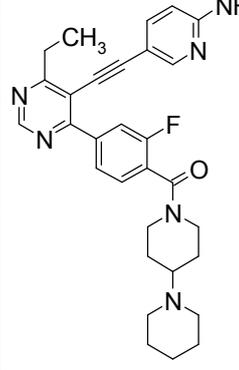
| | | | | | | |
|------|---|------|--------|-----|------|----|
| D-48 |  | A-93 | 498,63 | 499 | 1,76 | 58 |
| D-49 |  | A-93 | 482,59 | 483 | 1,66 | 43 |
| D-50 |  | A-93 | 484,60 | 485 | 1,65 | 80 |
| D-51 |  | A-93 | 526,64 | 527 | 1,52 | 30 |

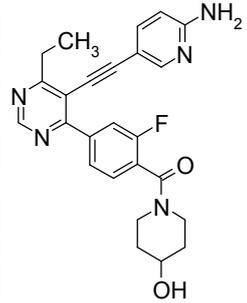
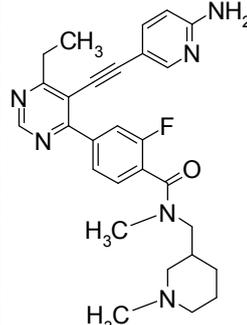
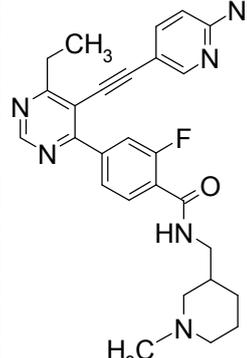
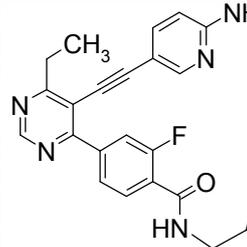
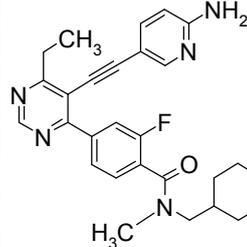
| | | | | | | |
|------|---|------|--------|-----|------|----|
| D-52 |  | A-93 | 500,60 | 501 | 1,53 | 71 |
| D-53 |  | A-93 | 470,57 | 471 | 1,57 | 67 |
| D-54 |  | A-93 | 524,54 | 525 | 1,77 | 38 |
| D-55 |  | A-93 | 534,64 | 535 | 1,57 | 36 |

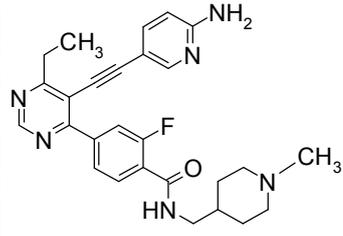
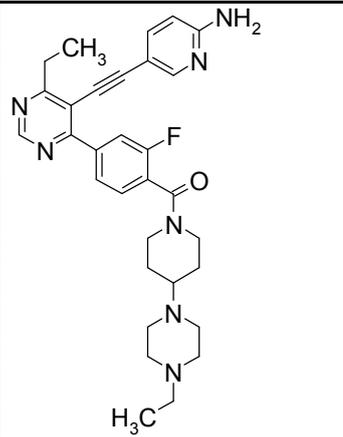
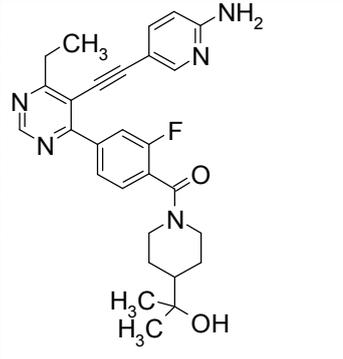
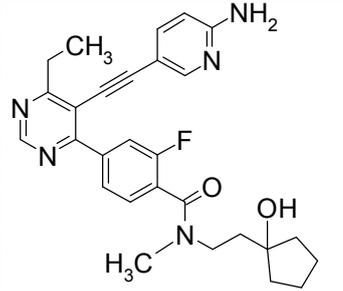
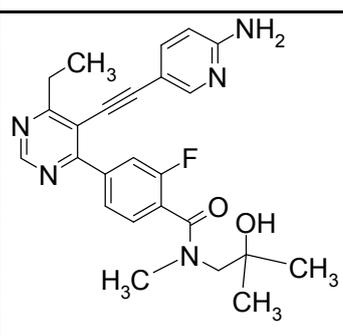
| | | | | | | |
|------|---|------|--------|-----|------|-----|
| D-56 |  | A-93 | 484,56 | 485 | 1,42 | 115 |
| D-57 |  | A-93 | 486,57 | 487 | 1,39 | 357 |
| D-58 |  | A-93 | 456,55 | 457 | 1,47 | 49 |
| D-59 |  | A-93 | 456,50 | 457 | 1,34 | 248 |

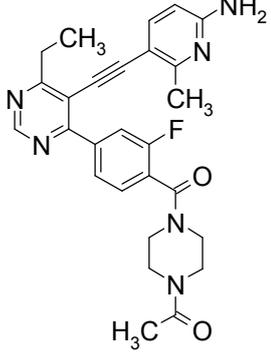
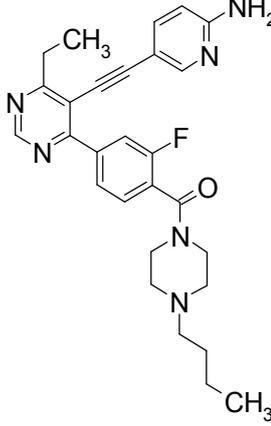
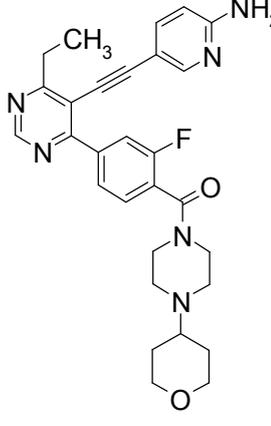
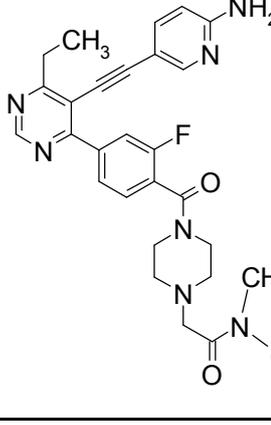
| | | | | | | |
|------|---|------|--------|-----|------|-----|
| D-60 |  | A-93 | 513,64 | 514 | 1,56 | 480 |
| D-61 |  | A-73 | 494,52 | 495 | 1,73 | 22 |
| D-62 |  | A-73 | 527,64 | 528 | 1,57 | 56 |

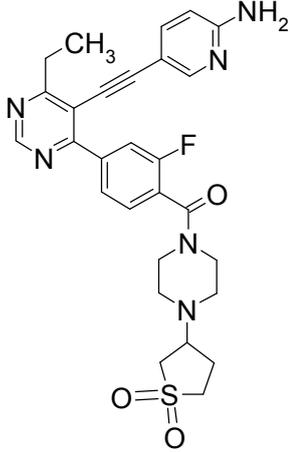
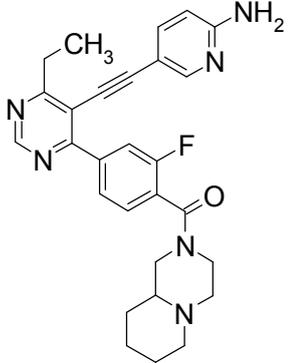
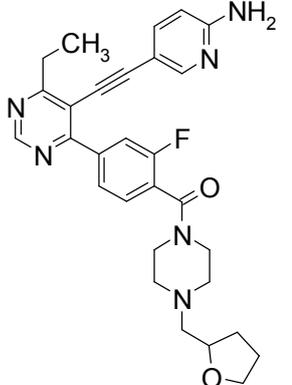
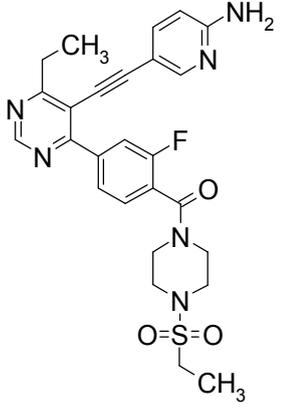
| | | | | | | |
|------|---|------|--------|-----|------|-----|
| D-63 |  | A-73 | 514,60 | 515 | 1,62 | 30 |
| D-64 |  | A-73 | 527,64 | 528 | 1,68 | 71 |
| D-65 |  | A-73 | 458,54 | 459 | 1,59 | 156 |
| D-66 |  | A-73 | 459,52 | 460 | 1,54 | 46 |

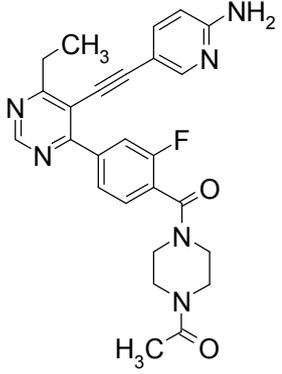
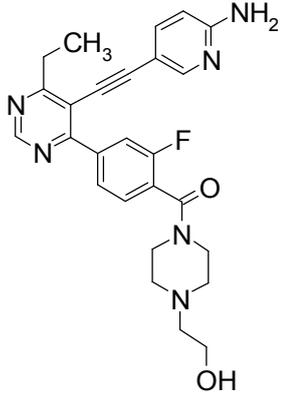
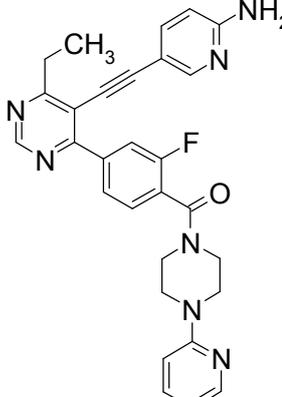
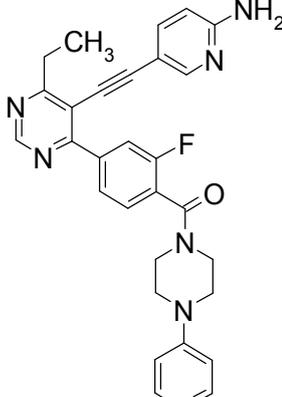
| | | | | | | |
|------|---|------|--------|-----------|-------------|-----|
| D-67 |  | A-73 | 610,78 | 611 | 1,67 | 105 |
| D-68 |  | A-73 | 391,40 | 392 | 1,11 | 24 |
| D-69 |  | A-73 | 512,51 | 513 (775) | 1,84 (1,89) | 51 |
| D-70 |  | A-73 | 512,63 | 513 | 1,88 | 80 |

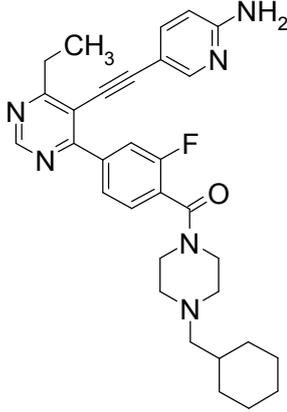
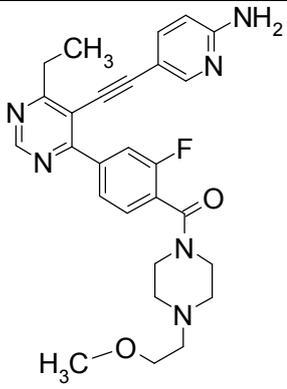
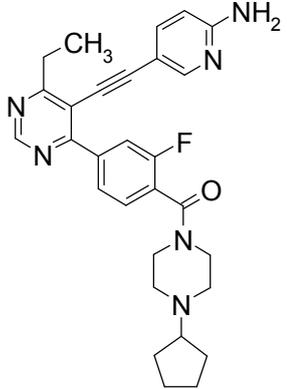
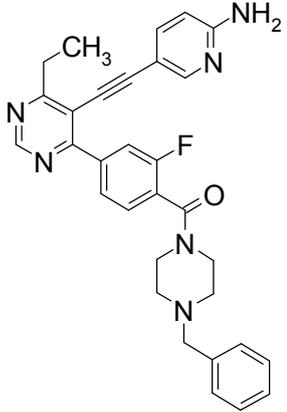
| | | | | | | |
|------|---|------|--------|-----|------|-----|
| D-71 |  | A-73 | 445,50 | 446 | 1,45 | 32 |
| D-73 |  | A-73 | 486,59 | 487 | 1,74 | 179 |
| D-74 |  | A-73 | 472,57 | 473 | 1,69 | 128 |
| D-75 |  | A-73 | 458,54 | 459 | 1,68 | 147 |
| D-76 |  | A-73 | 486,59 | 487 | 1,74 | 93 |

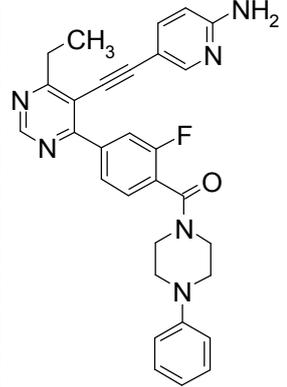
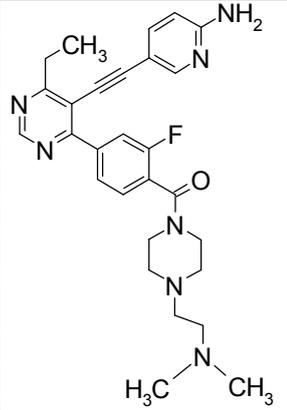
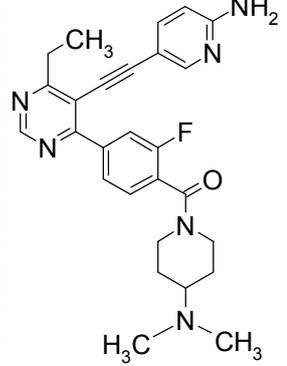
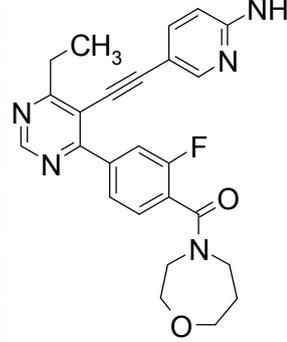
| | | | | | | |
|------|---|------|--------|-----|------|----|
| D-77 |  | A-73 | 472,57 | 473 | 1,70 | 80 |
| D-78 |  | A-73 | 541,67 | 542 | 1,63 | 53 |
| D-79 |  | A-73 | 487,58 | 488 | 1,64 | 33 |
| D-80 |  | A-73 | 487,58 | 488 | 1,70 | 53 |
| D-81 |  | A-73 | 447,51 | 448 | 1,55 | 72 |

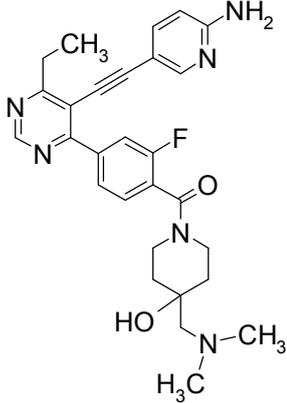
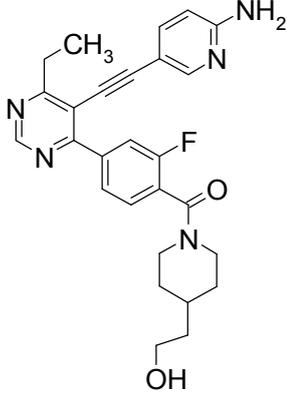
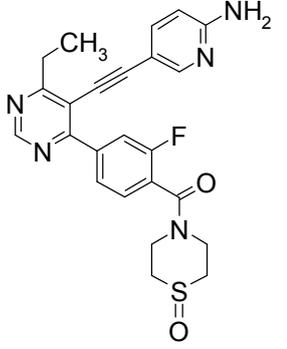
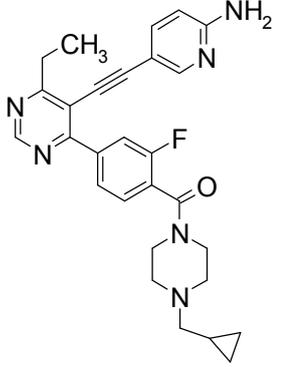
| | | | | | | |
|------|---|------|--------|-----|------|----|
| D-82 |  | A-41 | 486,55 | 487 | 1,52 | 50 |
| D-83 |  | A-73 | 486,59 | 487 | 1,90 | 36 |
| D-84 |  | A-73 | 514,60 | 515 | 1,60 | 17 |
| D-85 |  | A-73 | 515,59 | 516 | 1,54 | 56 |

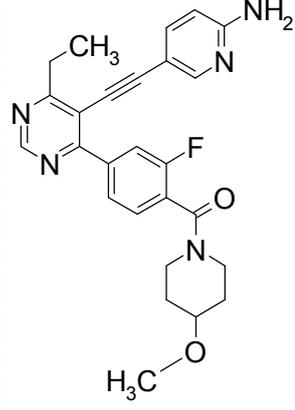
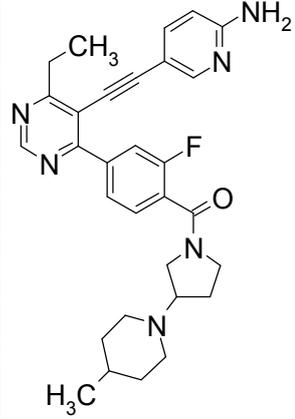
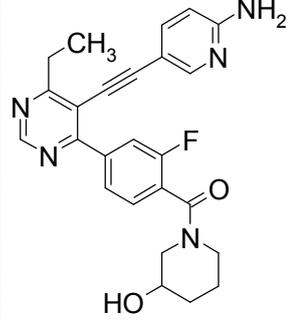
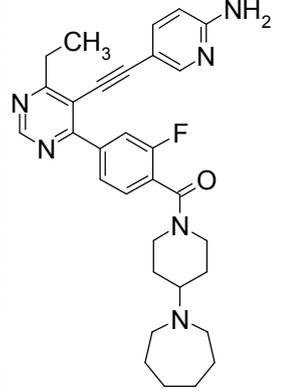
| | | | | | | |
|------|---|------|--------|-----|------|----|
| D-86 |  | A-73 | 548,64 | 549 | 1,51 | 39 |
| D-87 |  | A-73 | 484,58 | 485 | 1,73 | 54 |
| D-88 |  | A-73 | 514,60 | 515 | 1,70 | 68 |
| D-89 |  | A-73 | 522,60 | 523 | 1,62 | 42 |

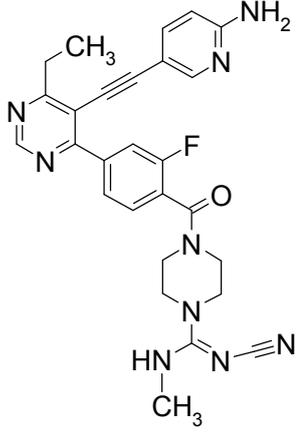
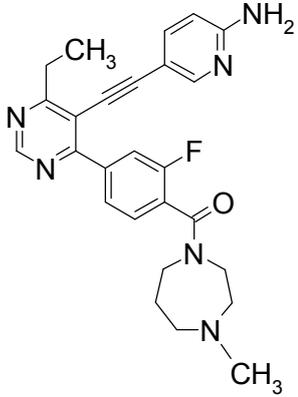
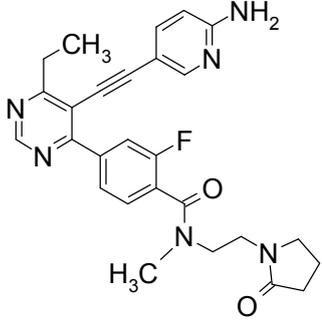
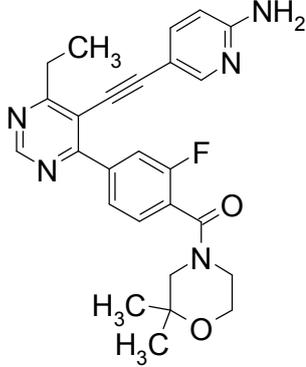
| | | | | | | |
|------|---|------|--------|-----|------|----|
| D-90 |  | A-73 | 472,52 | 473 | 1,47 | 48 |
| D-91 |  | A-73 | 474,54 | 475 | 1,45 | 44 |
| D-92 |  | A-73 | 507,57 | 508 | 1,8 | 76 |
| D-93 |  | A-73 | 507,57 | 508 | 1,62 | 76 |

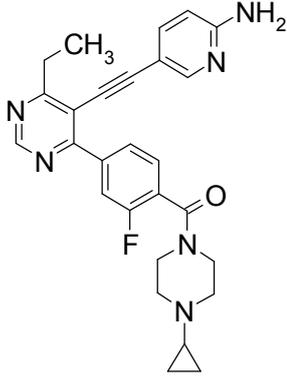
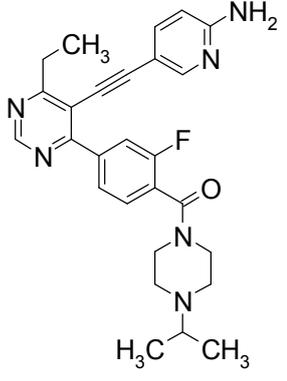
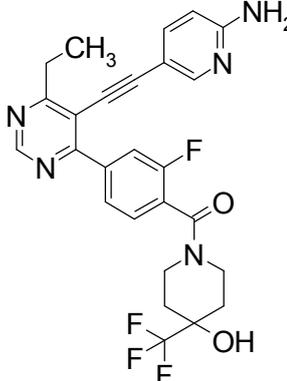
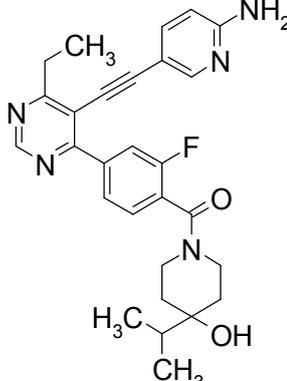
| | | | | | | |
|------|---|------|--------|-----|------|-----|
| D-94 |  | A-73 | 526,66 | 527 | 2,22 | 602 |
| D-95 |  | A-73 | 488,56 | 489 | 1,6 | 40 |
| D-96 |  | A-73 | 498,60 | 499 | 1,87 | 63 |
| D-97 |  | A-73 | 520,61 | 521 | 1,95 | 151 |

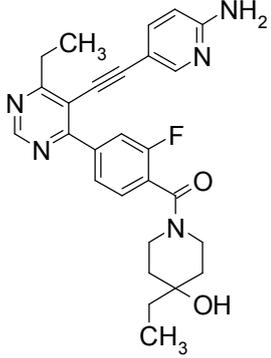
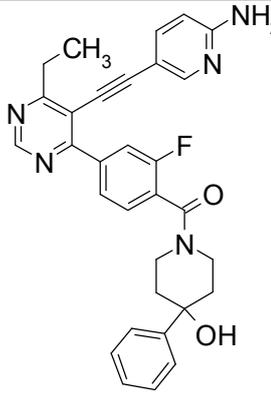
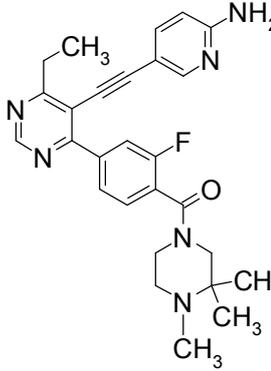
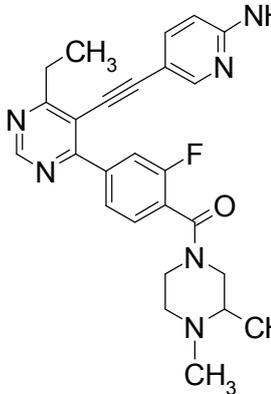
| | | | | | | |
|-------|---|------|--------|-----|------|----|
| D-98 |  | A-73 | 506,58 | 507 | 1,95 | 78 |
| D-99 |  | A-73 | 501,61 | 502 | 1,62 | 78 |
| D-100 |  | A-73 | 472,57 | 473 | 1,63 | 44 |
| D-101 |  | A-73 | 445,50 | 446 | 1,56 | 12 |

| | | | | | | |
|-------|---|------|--------|-----|------|----|
| D-103 |  | A-73 | 502,59 | 503 | 1,62 | 58 |
| D-104 |  | A-73 | 473,55 | 474 | 1,57 | 62 |
| D-105 |  | A-73 | 463,53 | 462 | 1,39 | 50 |
| D-106 |  | A-73 | 484,58 | 485 | 1,77 | 42 |

| | | | | | | |
|-------|---|------|--------|-----|------|----|
| D-107 |  | A-73 | 459,52 | 460 | 1,66 | 25 |
| D-108 |  | A-73 | 512,63 | 513 | 1,90 | 41 |
| D-110 |  | A-73 | 445,50 | 446 | 1,51 | 30 |
| D-111 |  | A-73 | 526,66 | 527 | 2,05 | 87 |

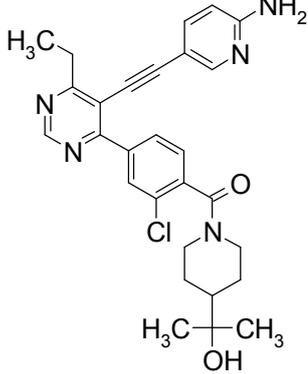
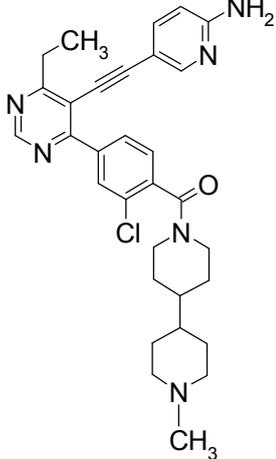
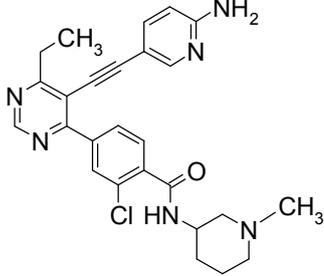
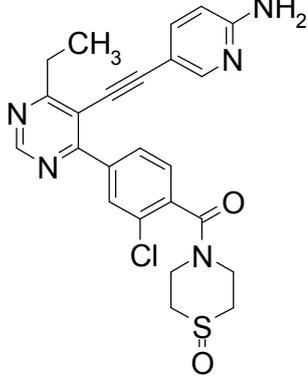
| | | | | | | |
|-------|---|------|--------|-----|------|-----|
| D-117 |  | A-73 | 511,56 | 512 | 1,48 | 244 |
| D-118 |  | A-73 | 458,54 | 459 | 1,57 | 48 |
| D-119 |  | A-73 | 486,55 | 487 | 1,49 | 114 |
| D-120 |  | A-73 | 459,52 | 458 | 1,69 | 199 |

| | | | | | | |
|-------|---|------|--------|-----|------|----|
| D-121 |  | A-73 | 470,55 | 471 | 1,59 | 17 |
| D-122 |  | A-73 | 472,57 | 473 | 1,58 | 15 |
| D-123 |  | A-73 | 513,49 | 514 | 1,56 | 76 |
| D-124 |  | A-73 | 487,58 | 488 | 1,58 | 43 |

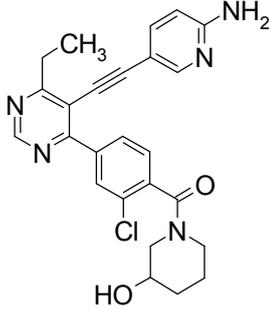
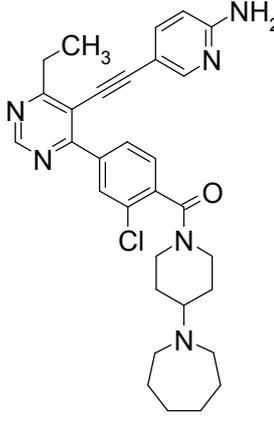
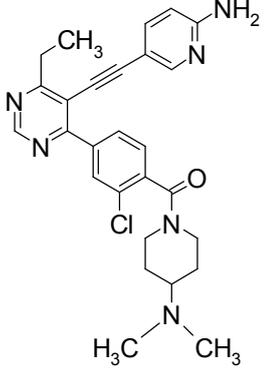
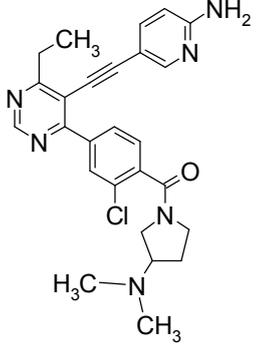
| | | | | | | |
|-------|---|------|--------|-----|------|-----|
| D-125 |  | A-73 | 473,55 | 474 | 1,48 | 93 |
| D-126 |  | A-73 | 521,59 | 522 | 1,63 | 144 |
| D-127 |  | A-73 | 472,57 | 473 | 1,48 | 80 |
| D-128 |  | A-73 | 458,54 | 459 | 1,43 | 65 |

| | | | | | | |
|-------|--|------|--------|-----|------|----|
| D-129 | | A-73 | 486,59 | 487 | 1,74 | 30 |
| D-130 | | A-73 | 500,62 | 501 | 1,96 | 45 |
| D-131 | | A-73 | 445,50 | 446 | 1,37 | 57 |
| D-132 | | A-73 | 458,54 | 459 | 1,38 | 98 |

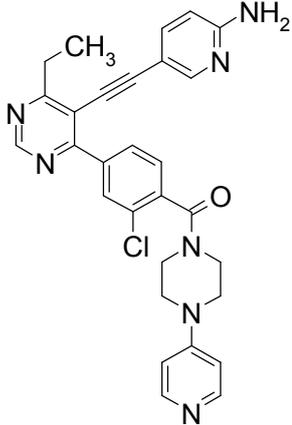
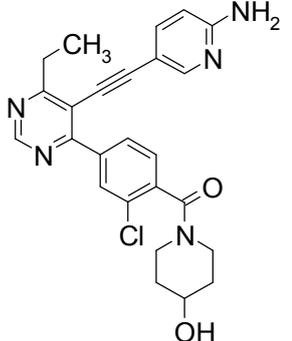
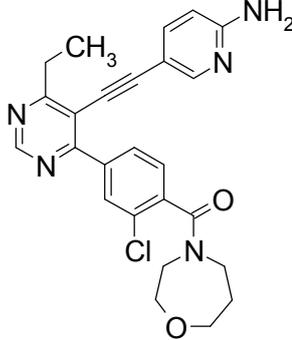
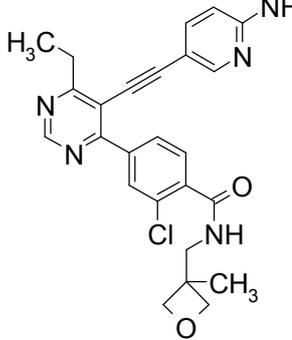
| | | | | | | |
|-------|--|------|--------|---------|------|-----|
| D-133 | | A-73 | 458,49 | 459 | 1,29 | 27 |
| D-134 | | A-73 | 456,52 | 455 | 1,51 | 316 |
| D-135 | | A-73 | 445,50 | 446 | 1,55 | 122 |
| D-136 | | A-77 | 501,03 | 499/501 | 1,83 | 106 |

| | | | | | | |
|-------|---|------|--------|---------|------|-----|
| D-138 |  | A-77 | 504,03 | 504 | 1,69 | 95 |
| D-139 |  | A-77 | 543,11 | 543/545 | 1,96 | 146 |
| D-140 |  | A-77 | 474,99 | 475/477 | 1,68 | 221 |
| D-141 |  | A-77 | 479,99 | 478 | 1,44 | 39 |

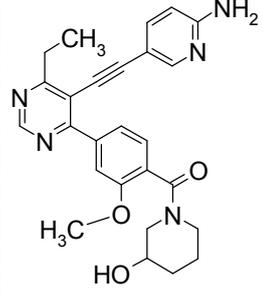
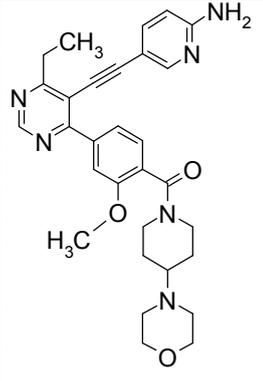
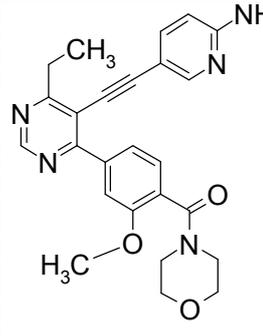
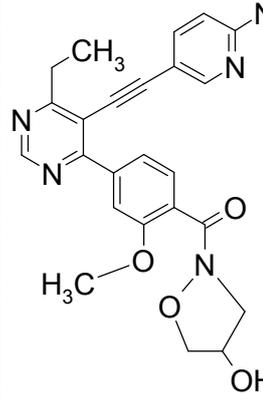
| | | | | | | |
|-------|--|------|--------|---------|------|----|
| D-142 | | A-77 | 475,98 | 476/478 | 1,72 | 80 |
| D-143 | | A-77 | 475,98 | 474/476 | 1,6 | 76 |
| D-145 | | A-77 | 447,92 | 448/450 | 1,49 | 76 |
| D-146 | | A-77 | 447,92 | 448 | 1,49 | 79 |

| | | | | | | |
|-------|---|------|--------|---------|------|-----|
| D-147 |  | A-77 | 461,95 | 460/462 | 1,57 | 33 |
| D-148 |  | A-77 | 543,11 | 543 | 2,08 | 115 |
| D-149 |  | A-77 | 489,02 | 487/489 | 1,69 | 105 |
| D-150 |  | A-77 | 474,99 | 475/477 | 1,64 | 88 |

| | | | | | | |
|-------|--|------|--------|---------|------|-----|
| D-151 | | A-77 | 515,06 | 515/517 | 1,84 | 83 |
| D-152 | | A-77 | 446,94 | 447 | 1,48 | 73 |
| D-153 | | A-77 | 407,86 | 408 | 1,11 | 55 |
| D-154 | | A-77 | 474,99 | 475/477 | 1,64 | 122 |

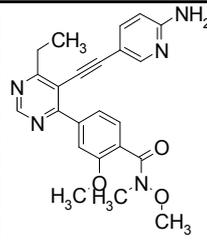
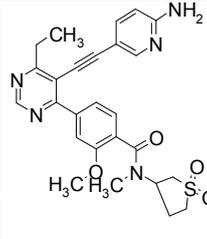
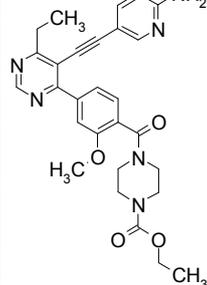
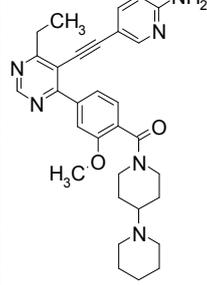
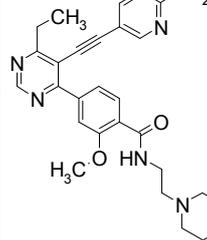
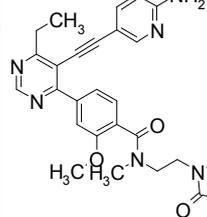
| | | | | | | |
|-------|---|------|--------|---------|------|----|
| D-155 |  | A-77 | 524,03 | 524 | 1,68 | 64 |
| D-156 |  | A-77 | 461,95 | 462/464 | 1,52 | 40 |
| D-157 |  | A-77 | 461,95 | 462/464 | 1,63 | 43 |
| D-159 |  | A-77 | 461,95 | 462 | 1,58 | 38 |

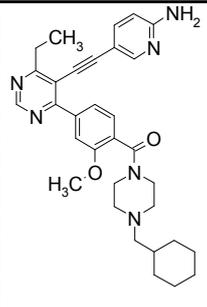
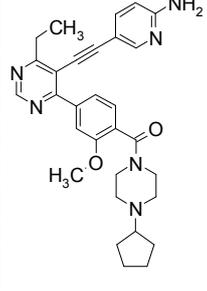
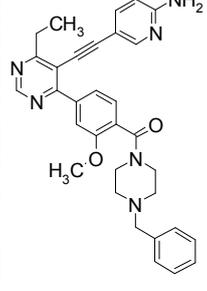
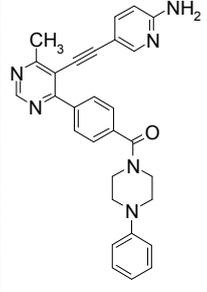
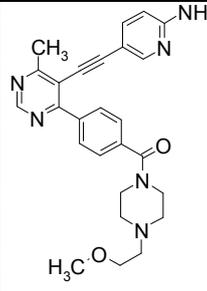
| | | | | | | |
|-------|--|------|--------|---------------|------|-----|
| D-160 | | A-77 | 537,06 | M+H = 537/539 | 2,10 | 133 |
| D-161 | | A-93 | 498,63 | 499 | 1,66 | 156 |
| D-162 | | A-93 | 499,61 | 500 | 1,41 | 124 |
| D-163 | | A-93 | 539,68 | 540 | 1,33 | 293 |

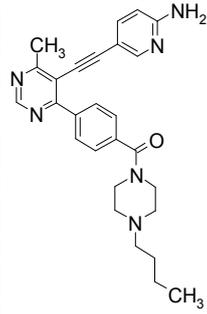
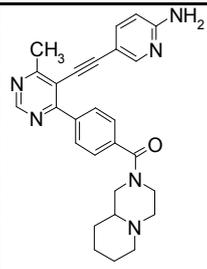
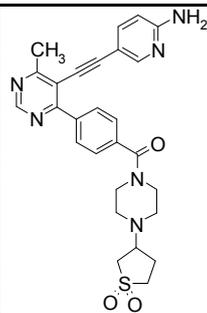
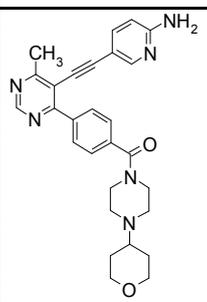
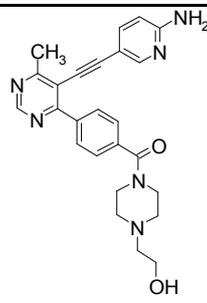
| | | | | | | |
|-------|---|------|--------|-----|------|-----|
| D-164 |  | A-93 | 457,53 | 458 | 1,29 | 91 |
| D-165 |  | A-93 | 526,64 | 527 | 1,35 | 167 |
| D-166 |  | A-93 | 443,50 | 444 | 1,32 | 116 |
| D-167 |  | A-93 | 445,48 | 446 | 1,21 | 383 |

| | | | | | | |
|-------|--|------|--------|-----|------|-----|
| D-168 | | A-93 | 429,48 | 430 | 1,31 | 105 |
| D-169 | | A-93 | 484,60 | 485 | 1,41 | ND |
| D-170 | | A-93 | 524,67 | 525 | 1,84 | ND |
| D-172 | | A-93 | 560,68 | 561 | 1,47 | 392 |

| | | | | | | |
|-------|--|------|--------|-----|------|-----|
| D-173 | <p>Chemical structure of D-173: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a methyl group, a chiral amine (NH₂Chiral), and a piperidine ring with a methoxy group and a methyl group on the nitrogen.</p> | A-93 | 470,57 | 471 | 1,53 | ND |
| D-174 | <p>Chemical structure of D-174: Similar to D-173, but the piperidine ring is substituted with a methyl group on the nitrogen and a methoxy group.</p> | A-93 | 470,57 | 469 | 1,53 | 282 |
| D-175 | <p>Chemical structure of D-175: Similar to D-173, but the piperidine ring is substituted with a methyl group on the nitrogen and a methoxy group.</p> | A-93 | 496,61 | 497 | 1,66 | 95 |
| D-176 | <p>Chemical structure of D-176: Similar to D-173, but the piperidine ring is substituted with a methyl group on the nitrogen and a methoxy group.</p> | A-93 | 538,69 | 539 | 1,95 | 384 |
| D-177 | <p>Chemical structure of D-177: Similar to D-173, but the piperidine ring is substituted with a methyl group on the nitrogen and a methoxy group.</p> | A-93 | 484,60 | 485 | 1,58 | 280 |

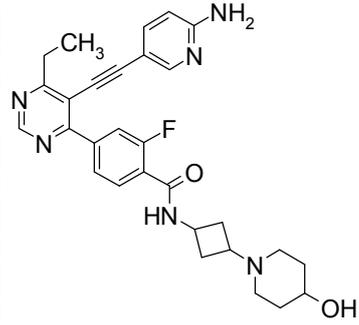
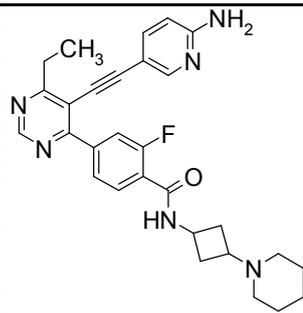
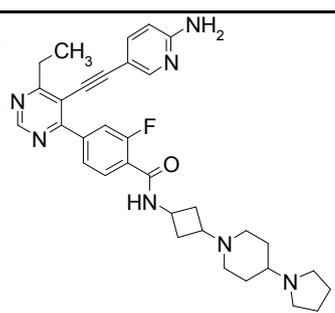
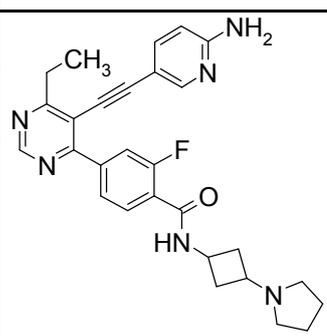
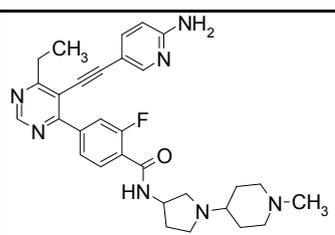
| | | | | | | |
|-------|---|------|--------|-----|------|-----|
| D-178 |  | A-93 | 417,47 | 418 | 1,36 | 85 |
| D-179 |  | A-93 | 505,60 | 506 | 1,31 | 134 |
| D-180 |  | A-93 | 514,58 | 515 | 1,67 | 121 |
| D-181 |  | A-93 | 524,67 | 523 | 1,81 | 205 |
| D-182 |  | A-93 | 486,57 | 487 | 1,30 | 180 |
| D-183 |  | A-93 | 498,58 | 499 | 1,20 | 218 |

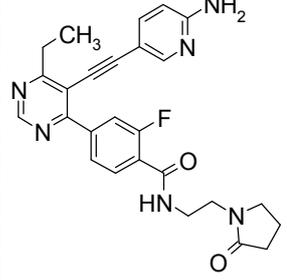
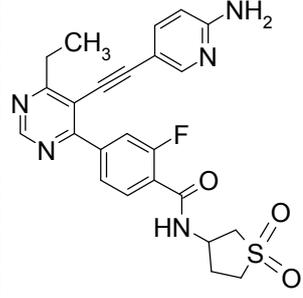
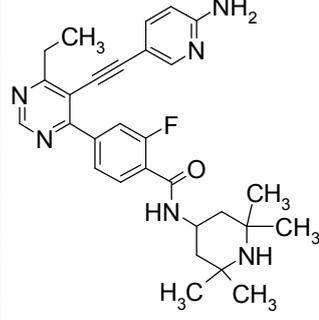
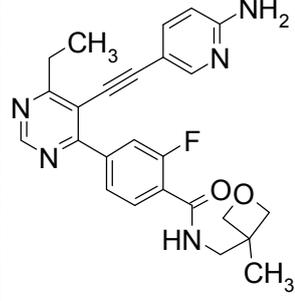
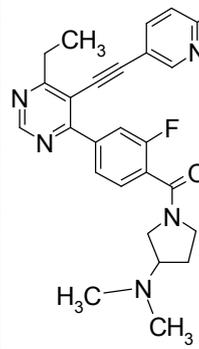
| | | | | | | |
|-------|---|------|--------|-----------|-------------|-------|
| D-185 |  | A-93 | 538,69 | 539 (762) | 1,94 (2,03) | 1,140 |
| D-186 |  | A-93 | 510,64 | 511 | 1,62 | 190 |
| D-187 |  | A-93 | 532,64 | 533 | 1,71 | 296 |
| D-188 |  | A-79 | 474,57 | 475 | 1,74 | 62 |
| D-189 |  | A-79 | 456,55 | 457 | 1,43 | 63 |

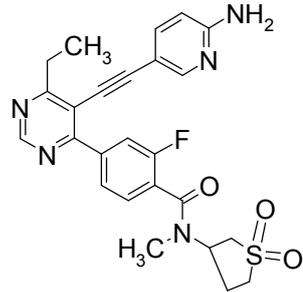
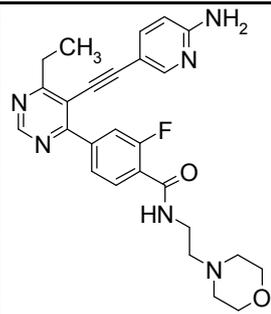
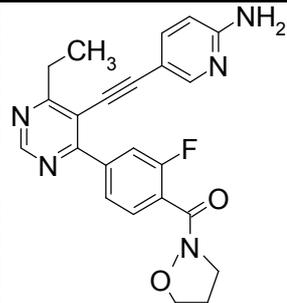
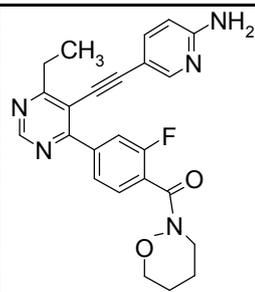
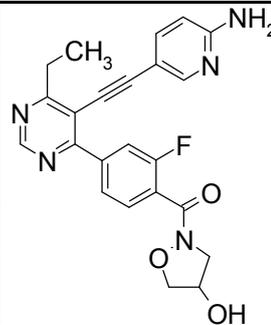
| | | | | | | |
|-------|---|------|--------|-----|------|-----|
| D-190 |  | A-79 | 454,58 | 455 | 1,72 | 62 |
| D-191 |  | A-79 | 452,56 | 453 | 1,54 | 55 |
| D-192 |  | A-79 | 516,62 | 517 | 1,34 | 140 |
| D-193 |  | A-79 | 482,59 | 483 | 1,42 | 69 |
| D-194 |  | A-79 | 442,52 | 443 | 1,29 | 134 |

| | | | | | | |
|-------|--|------|--------|--------------|------|-----|
| D-195 | | A-79 | 466,59 | 467 | 1,68 | 51 |
| D-196 | | A-73 | 462,53 | 463 | 1,52 | 144 |
| D-197 | | A-73 | 458,54 | 459; tR=1,68 | 1,68 | 122 |
| D-198 | | A-73 | 513,62 | 514 | 1,52 | 55 |
| D-199 | | A-73 | 444,51 | 445 | 1,57 | 127 |
| D-200 | | A-73 | 472,57 | 473 | 1,81 | 451 |

| | | | | | | |
|-------|--|------|--------|-----|------|-----|
| D-201 | | A-73 | 502,59 | 503 | 1,60 | 90 |
| D-202 | | A-73 | 514,65 | 515 | 1,90 | 200 |
| D-203 | | A-73 | 431,47 | 432 | 1,43 | 58 |
| D-204 | | A-73 | 431,47 | 432 | 1,42 | 53 |
| D-205 | | A-73 | 541,67 | 542 | 1,80 | 308 |

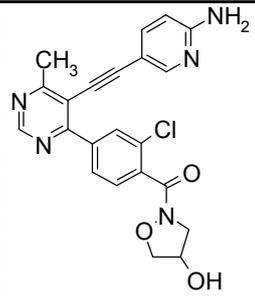
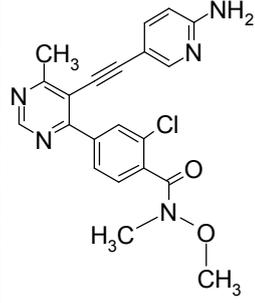
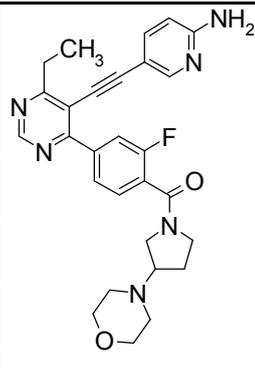
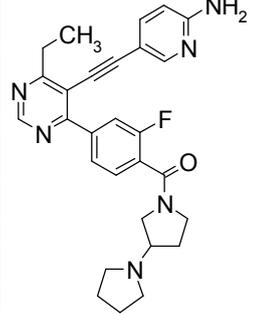
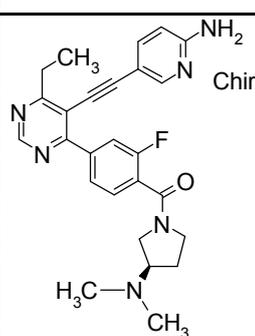
| | | | | | | |
|-------|---|------|--------|-----|------|-----|
| D-206 |  | A-73 | 514,60 | 515 | 1,50 | 154 |
| D-207 |  | A-73 | 498,60 | 499 | 1,80 | 71 |
| D-208 |  | A-73 | 567,71 | 568 | 1,88 | 118 |
| D-209 |  | A-73 | 484,58 | 485 | 1,75 | 77 |
| D-210 |  | A-73 | 527,64 | 528 | 1,68 | 172 |

| | | | | | | |
|-------|---|------|--------|-----|------|-----|
| D-211 |  | A-73 | 472,52 | 473 | 1,47 | 141 |
| D-212 |  | A-73 | 479,53 | 480 | 1,49 | 75 |
| D-213 |  | A-73 | 500,62 | 501 | 1,76 | 132 |
| D-214 |  | A-73 | 445,50 | 446 | 1,55 | 45 |
| D-215 |  | A-73 | 458,54 | 459 | 1,57 | 64 |

| | | | | | | |
|-------|---|------|--------|-----|------|----|
| D-216 |  | A-73 | 493,56 | 494 | 1,52 | 42 |
| D-217 |  | A-73 | 474,54 | 475 | 1,55 | 97 |
| D-218 |  | A-73 | 417,44 | 418 | 1,56 | 57 |
| D-219 |  | A-73 | 431,47 | 432 | 1,68 | 58 |
| D-220 |  | A-73 | 433,44 | 433 | 1,41 | 65 |

| | | | | | | |
|-------|--|------|--------|-----|------|-----|
| D-221 | | A-73 | 405,43 | 406 | 1,60 | 35 |
| D-222 | | A-75 | 399,45 | 400 | 1,52 | 63 |
| D-223 | | A-75 | 413,48 | 414 | 1,62 | 85 |
| D-224 | | A-75 | 415,45 | 416 | 1,39 | 106 |
| D-225 | | A-75 | 387,44 | 388 | 1,54 | 66 |

| | | | | | | |
|-------|--|------|--------|-----------|-------------|-----|
| D-226 | | A-83 | 403,42 | 404 | 1,44 | 49 |
| D-227 | | A-83 | 417,44 | 418 (363) | 1,55 (1,63) | 100 |
| D-228 | | A-83 | 419,41 | 420 | 1,30 | 82 |
| D-229 | | A-83 | 391,40 | 392 | 1,47 | 64 |
| D-230 | | A-81 | 419,87 | 420/422 | 1,47 | 62 |
| D-231 | | A-81 | 433,90 | 434/436 | 1,59 | 78 |

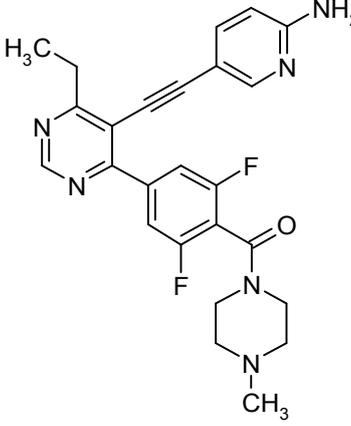
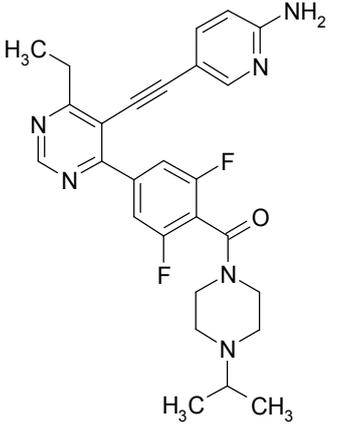
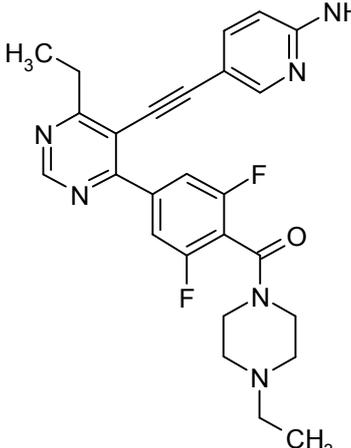
| | | | | | | |
|-------|---|------|--------|---------|------|-----|
| D-232 |  | A-81 | 435,87 | 436/438 | 1,34 | 101 |
| D-233 |  | A-81 | 407,86 | 408/410 | 1,52 | 61 |
| D-234 |  | A-73 | 500,58 | 501 | 1,36 | 73 |
| D-235 |  | A-73 | 484,58 | 485 | 1,52 | 78 |
| D-236 |  | A-73 | 458,54 | 459 | 1,40 | 49 |

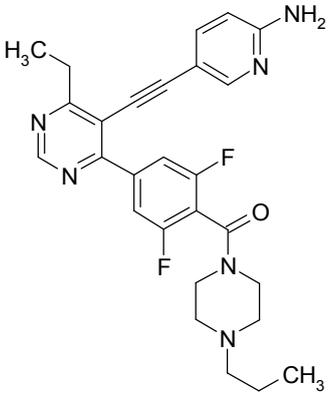
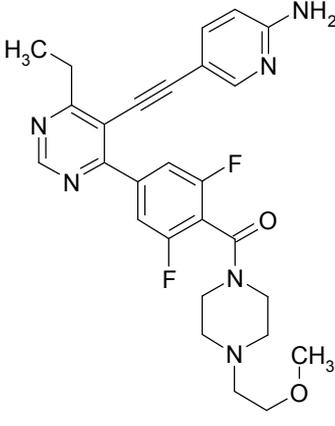
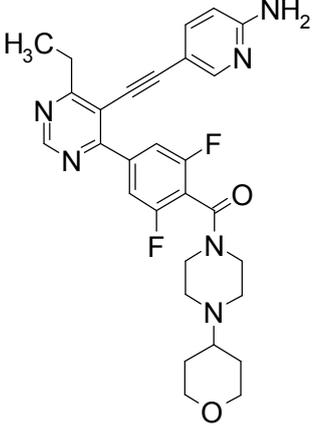
| | | | | | | |
|-------|--|------|--------|-----|------|-----|
| D-237 | <p>Chiral</p> <p>H₃C-N-CH₃</p> | A-73 | 458,54 | 459 | 1,40 | 77 |
| D-238 | <p>CH₃</p> <p>CH₃</p> | A-73 | 486,59 | 487 | 1,58 | 71 |
| D-239 | | A-73 | 431,47 | 432 | 1,38 | 53 |
| D-240 | <p>CH₃</p> | A-52 | 427,51 | 428 | 1,41 | 248 |

Ejemplos E

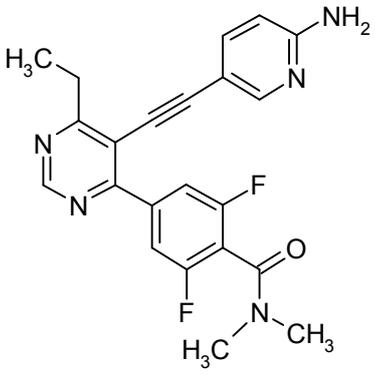
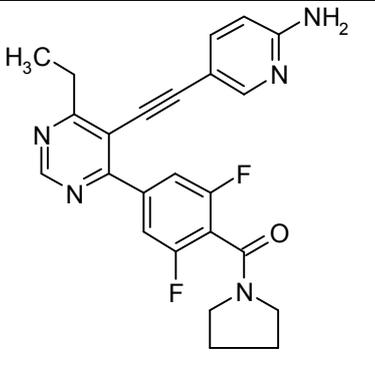
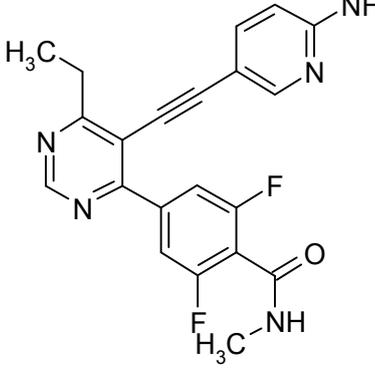
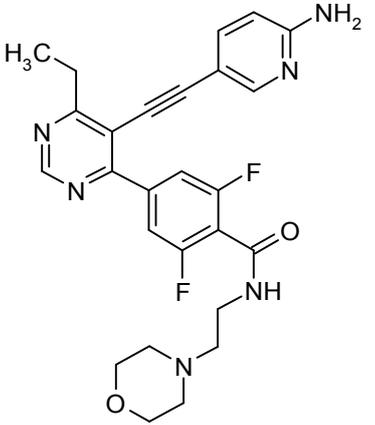
Los ejemplos E-1 a E-349 pueden sintetizarse de acuerdo con el procedimiento general GP9 (formación de amida) anteriormente señalado. Los intermedios apropiados para la síntesis pueden deducirse a partir de la tabla de ejemplos.

Tabla 4: Ejemplos E-1 – E--349

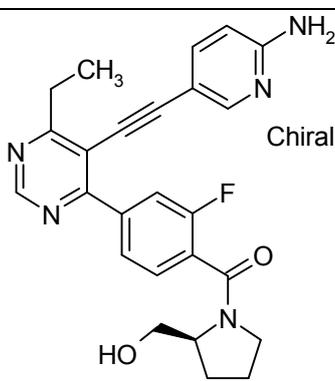
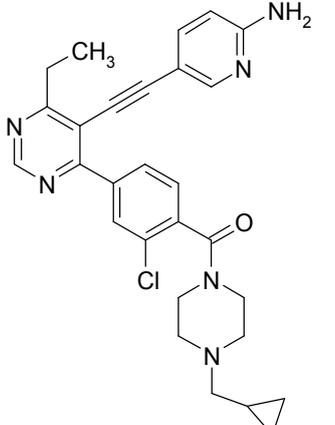
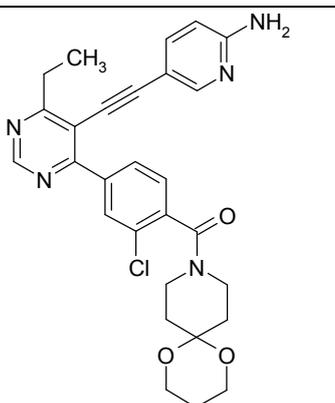
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-1 |  | A-100 | 462,5 | 463 | 1,63 |
| E-2 |  | A-100 | 490,56 | 491 | 1,82 |
| E-3 |  | A-100 | 476,53 | 477 | 1,72 |

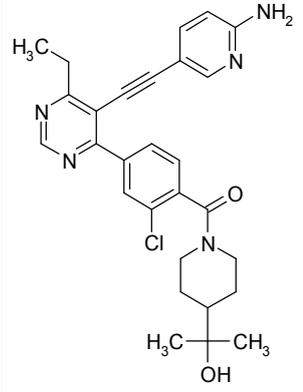
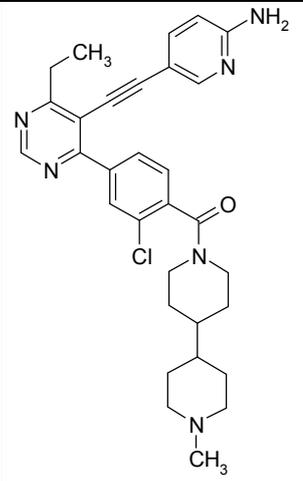
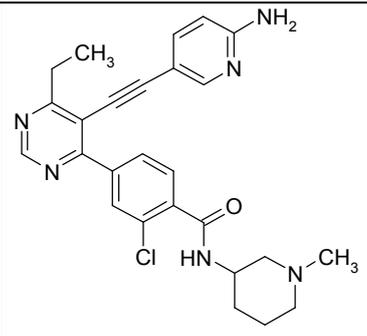
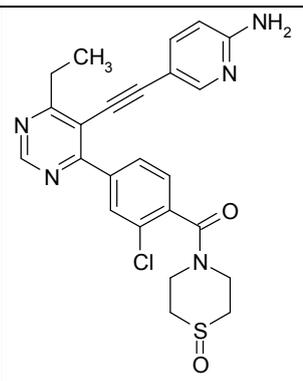
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-4 |  | A-100 | 490,56 | 491 | 1,86 |
| E-5 |  | A-100 | 506,55 | 507 | 1,68 |
| E-6 |  | A-100 | 532,59 | 533 | 1,68 |

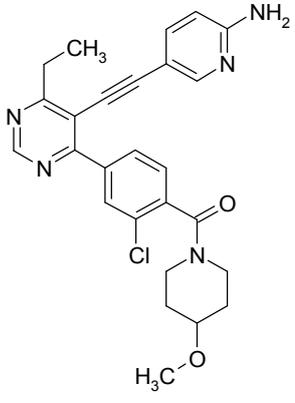
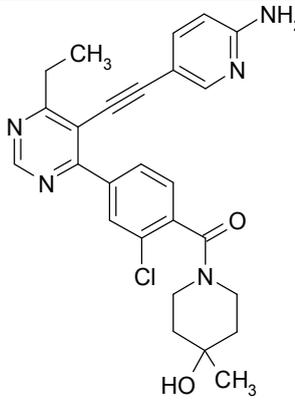
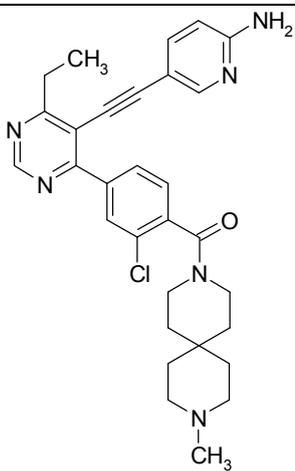
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-7 | | A-100 | 502,57 | 503 | 1,86 |
| E-8 | | A-100 | 504,58 | 505 | 1,94 |
| E-9 | | A-100 | 532,59 | 533 | 1,65 |

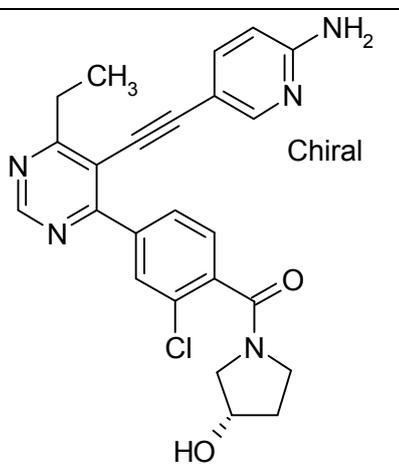
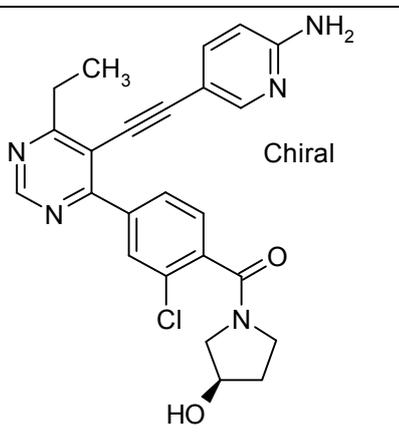
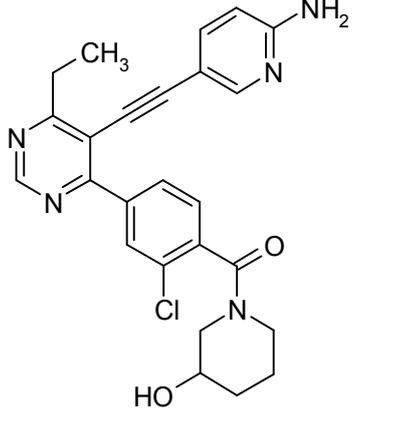
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-10 |  | A-100 | 407,42 | 408 | 1,63 |
| E-11 |  | A-100 | 433,46 | 434 | 1,73 |
| E-12 |  | A-100 | 393,4 | 394 | 1,5 |
| E-13 |  | A-100 | 492,53 | 493 | 1,55 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-14 | | A-100 | 448,47 | 449 | 1,50 |
| E-15 | | A-73 | 459,52 | 458 | 1,69 |
| E-16 | | A-73 | 456,52 | 455 | 1,51 |

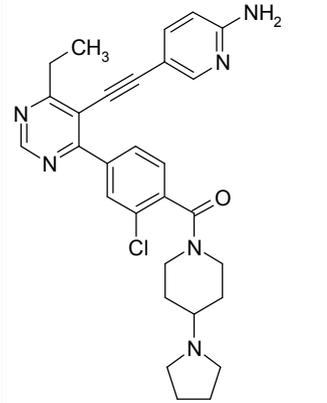
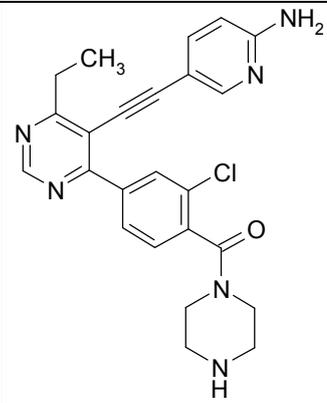
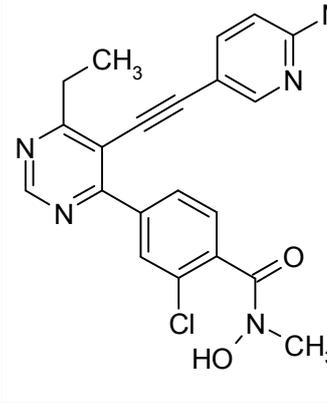
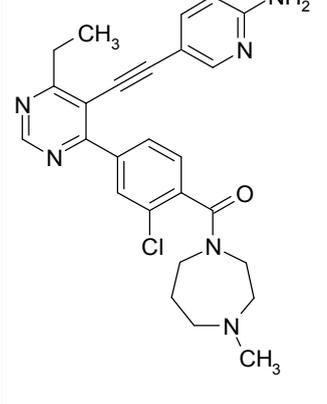
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-17 |  <p>Chiral</p> | A-73 | 445,5 | 446 | 1,55 |
| E-18 |  | A-77 | 501,03 | 499/501 | 1,83 |
| E-19 |  | A-77 | 518,01 | 518/520 | 1,74 |

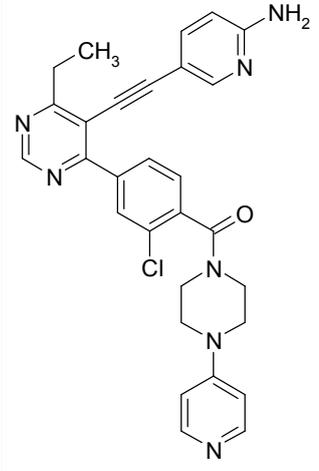
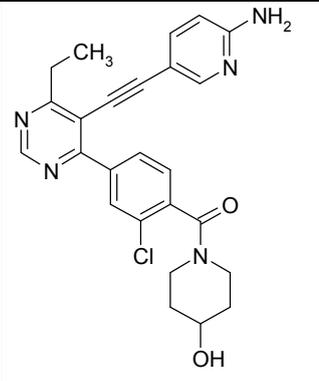
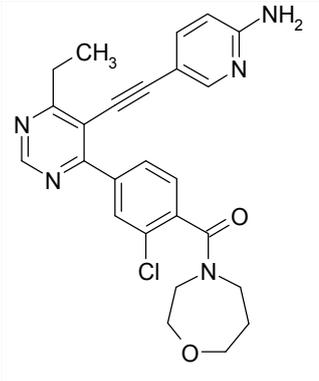
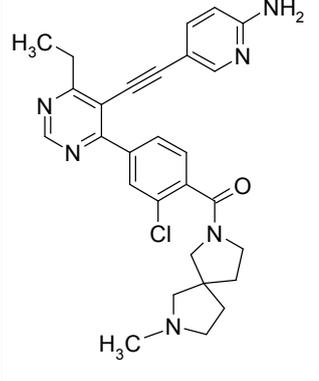
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-20 |  | A-77 | 504,03 | 504 | 1,69 |
| E-21 |  | A-77 | 543,11 | 543/545 | 1,96 |
| E-22 |  | A-77 | 474,99 | 475/477 | 1,68 |
| E-23 |  | A-77 | 479,99 | 478 | 1,44 |

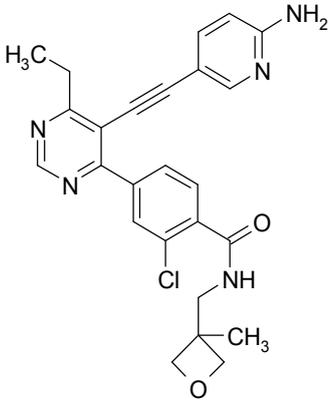
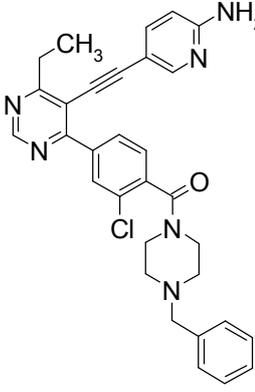
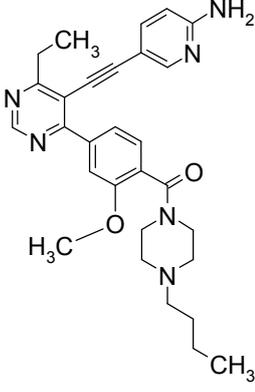
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-24 |  | A-77 | 475,98 | 476/478 | 1,72 |
| E-25 |  | A-77 | 475,98 | 474/476 | 1,6 |
| E-26 |  | A-77 | 529,08 | 529/531 | 1,81 |

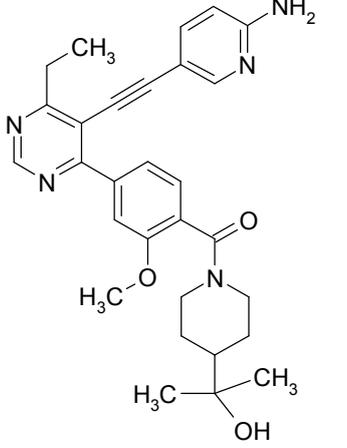
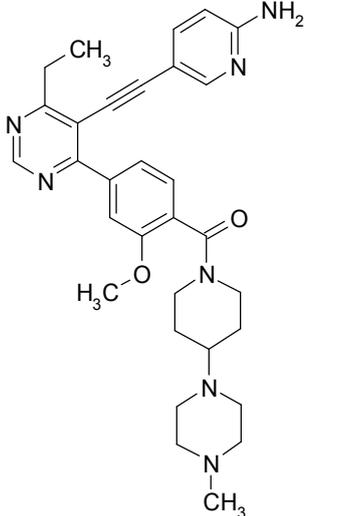
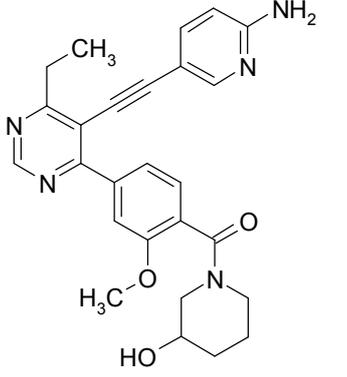
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|--|------|--------|-------------|----------|
| E-27 |  <p>Chiral</p> | A-77 | 447,92 | 448/450 | 1,49 |
| E-28 |  <p>Chiral</p> | A-77 | 447,92 | 448 | 1,49 |
| E-29 |  | A-77 | 461,95 | 460/462 | 1,57 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|------------|------|--------|-------------|----------|
| E-30 | | A-77 | 543,11 | 543 | 2,08 |
| E-31 | | A-77 | 489,02 | 487/489 | 1,69 |
| E-32 | | A-77 | 474,99 | 475/477 | 1,64 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-33 |  | A-77 | 515,06 | 515/517 | 1,84 |
| E-34 |  | A-77 | 446,94 | 447 | 1,48 |
| E-35 |  | A-77 | 407,86 | 408 | 1,11 |
| E-36 |  | A-77 | 474,99 | 475/477 | 1,64 |

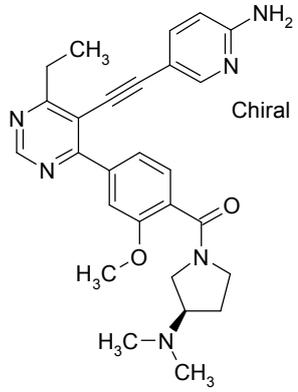
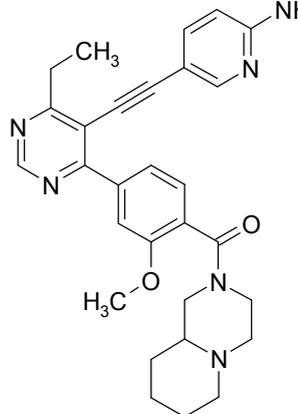
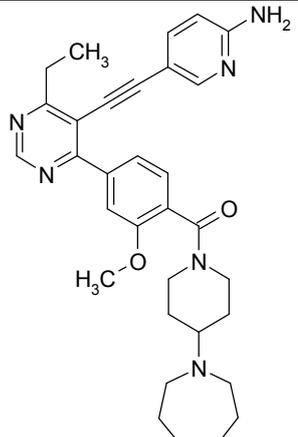
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-37 |  | A-77 | 524,03 | 524 | 1,68 |
| E-38 |  | A-77 | 461,95 | 462/464 | 1,52 |
| E-39 |  | A-77 | 461,95 | 462/464 | 1,63 |
| E-40 |  | A-77 | 501,03 | 501 | 1,72 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-41 |  | A-77 | 461,95 | 462 | 1,58 |
| E-42 |  | A-77 | 537,06 | 537/539 | 2,1 |
| E-43 |  | A-93 | 498,63 | 499 | 1,66 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-44 |  | A-93 | 499,61 | 500 | 1,41 |
| E-45 |  | A-93 | 539,68 | 540 | 1,33 |
| E-46 |  | A-93 | 457,53 | 458 | 1,29 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|------------|------|--------|-------------|----------|
| E-50 | | A-93 | 429,48 | 430 | 1,31 |
| E-51 | | A-93 | 484,6 | 485 | 1,41 |
| E-52 | | A-93 | 524,67 | 525 | 1,84 |

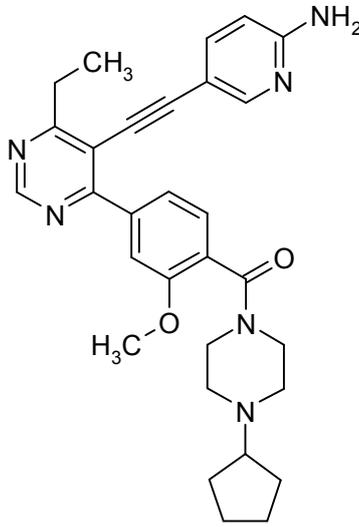
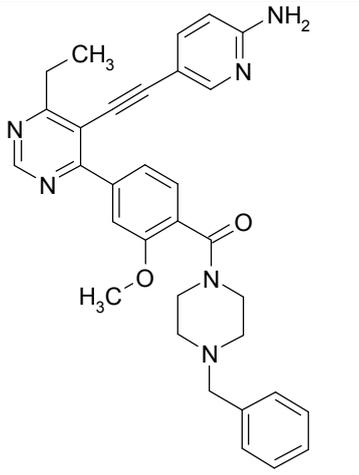
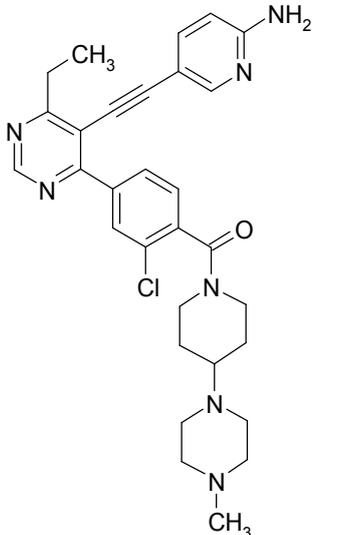
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|------------|------|--------|-------------|----------|
| E-53 | | A-93 | 524,67 | 525 | 1,56 |
| E-54 | | A-93 | 560,68 | 561 | 1,47 |
| E-55 | | A-93 | 470,57 | 471 | 1,53 |

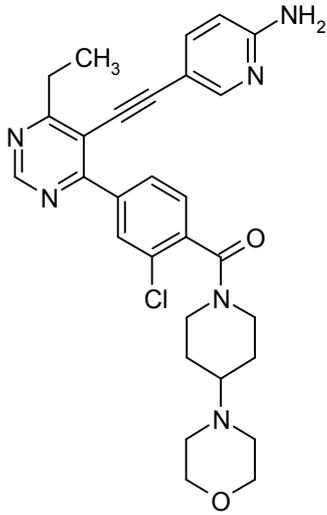
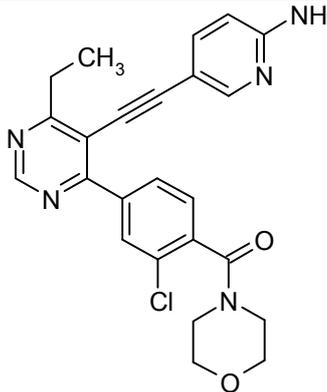
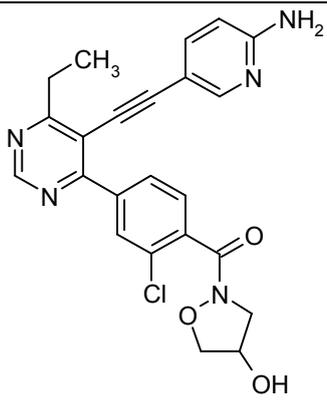
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-56 |  <p>Chiral</p> | A-93 | 470,57 | 469 | 1,53 |
| E-57 |  | A-93 | 496,61 | 497 | 1,66 |
| E-58 |  | A-93 | 538,69 | 539 | 1,95 |

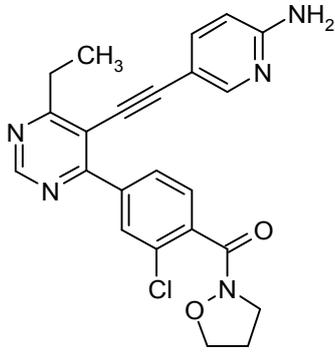
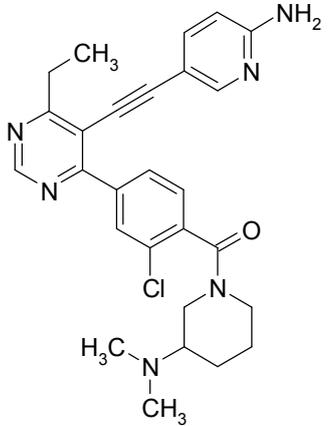
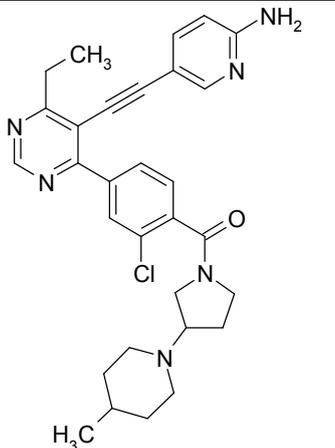
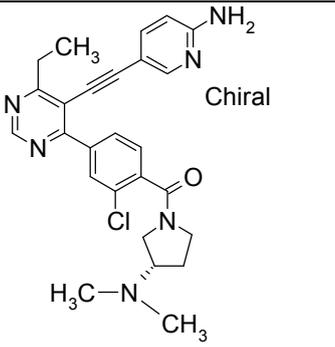
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|------------|------|--------|-------------|----------|
| E-59 | | A-93 | 484,6 | 485 | 1,58 |
| E-60 | | A-93 | 417,47 | 418 | 1,36 |
| E-61 | | A-93 | 505,6 | 506 | 1,31 |

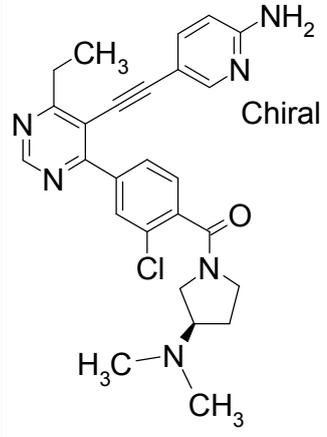
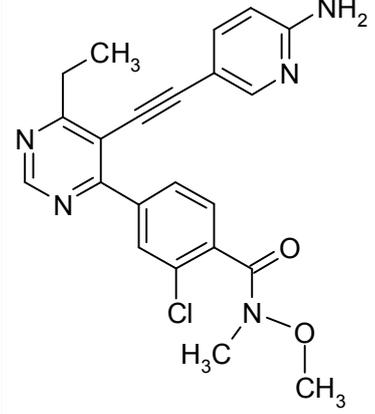
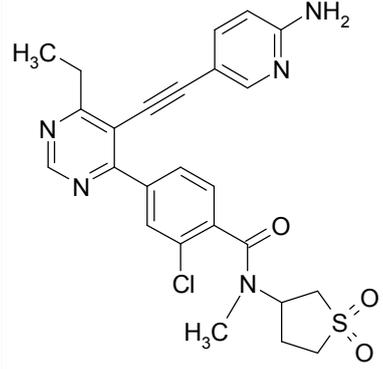
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|------------|------|--------|-------------|----------|
| E-62 | | A-93 | 514,58 | 515 | 1,67 |
| E-63 | | A-93 | 524,67 | 523 | 1,81 |
| E-64 | | A-93 | 486,57 | 487 | 1,3 |

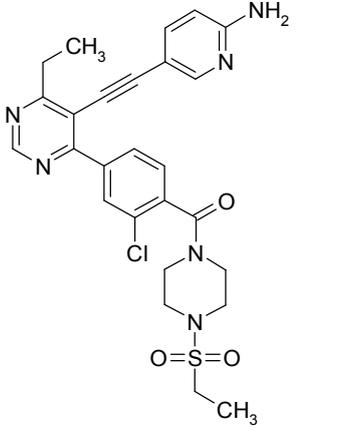
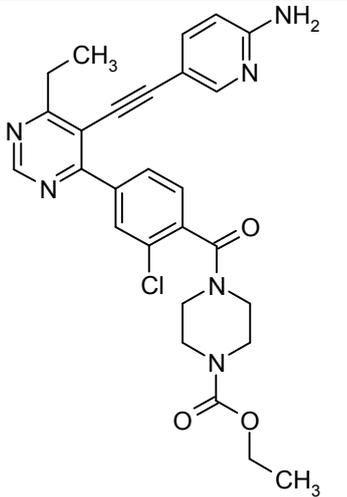
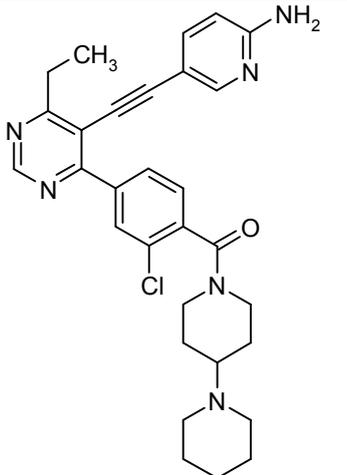
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|------------|------|--------|-------------|----------|
| E-65 | | A-93 | 498,58 | 499 | 1,2 |
| E-66 | | A-93 | 496,61 | 497 | 1,45 |
| E-67 | | A-93 | 538,69 | 539 | 1,94 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-68 |  | A-93 | 510,64 | 511 | 1,62 |
| E-69 |  | A-93 | 532,64 | 533 | 1,71 |
| E-70 |  | A-77 | 544,1 | 542/544 | 1,59 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-71 |  | A-77 | 531,06 | 531 | 1,62 |
| E-72 |  | A-77 | 447,92 | 446/448 | 1,59 |
| E-73 |  | A-77 | 449,9 | 448/450 | 1,46 |

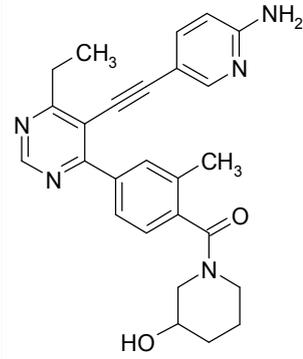
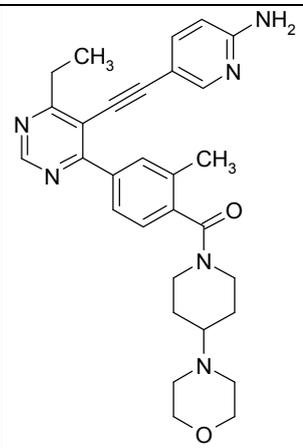
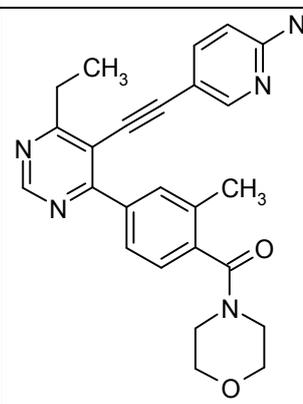
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-74 |  | A-77 | 433,9 | 432/434 | 1,59 |
| E-75 |  | A-77 | 489,02 | 487/489 | 1,68 |
| E-76 |  | A-77 | 529,08 | 527/529 | 1,95 |
| E-77 |  | A-77 | 474,99 | 473/475 | 1,62 |

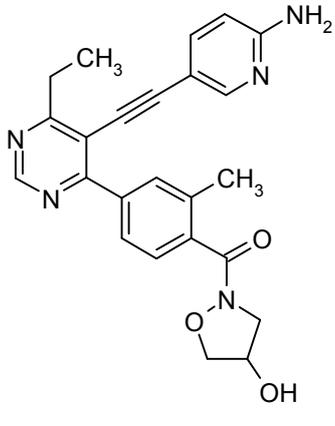
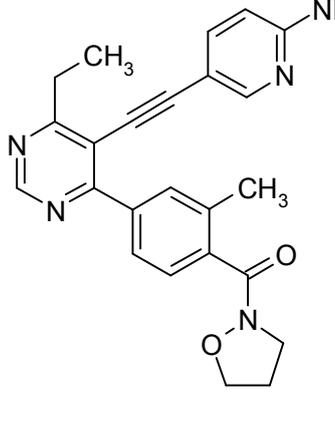
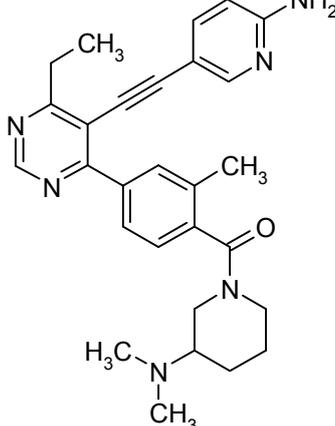
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-78 |  <p>Chiral</p> | A-77 | 474,99 | 473/475 | 1,61 |
| E-79 |  | A-77 | 421,89 | 422 | 1,64 |
| E-80 |  | A-77 | 510,02 | 510/512 | 1,57 |

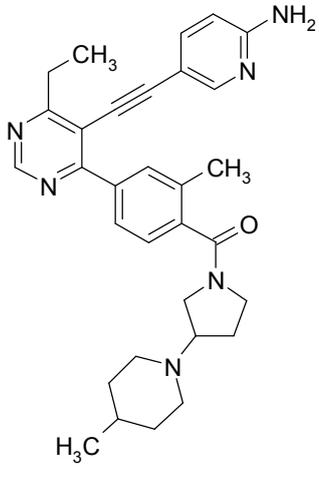
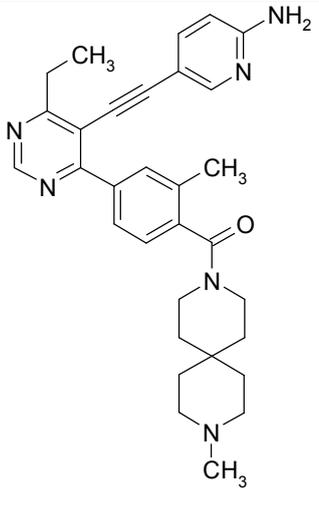
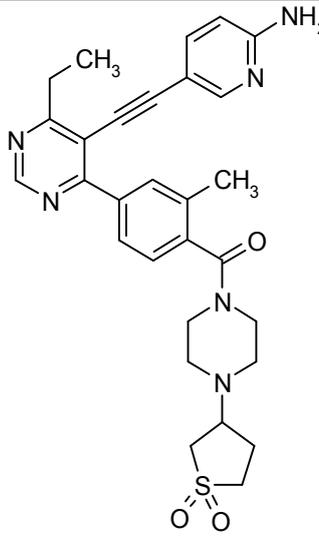
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-81 |  | A-77 | 539,06 | 539 | 1,66 |
| E-82 |  | A-77 | 519 | 517/519 | 1,76 |
| E-83 |  | A-77 | 529,08 | 529 | 1,91 |

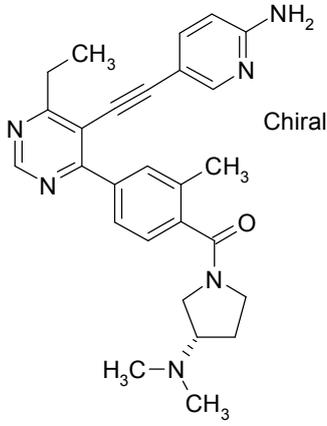
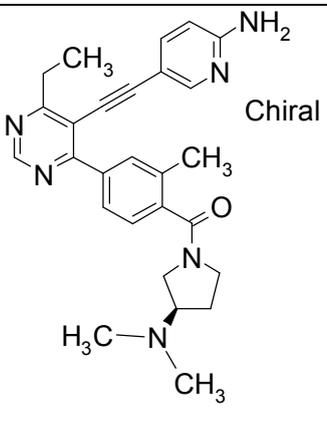
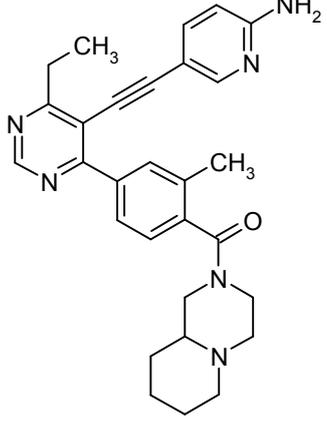
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-84 | | A-77 | 490,99 | 491 | 1,54 |
| E-85 | | A-77 | 503 | 503 | 1,54 |
| E-86 | | A-106 | 482,63 | 483 | 1,87 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-87 | | A-106 | 483,61 | 484 | 1,62 |
| E-88 | | A-106 | 510,64 | 511 | 1,57 |
| E-89 | | A-106 | 523,68 | 522 | 1,54 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-90 |  | A-106 | 441,53 | 440 | 1,5 |
| E-91 |  | A-106 | 510,64 | 511 | 1,56 |
| E-92 |  | A-106 | 427,51 | 428 | 1,52 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-93 |  | A-106 | 429,48 | 430 | 1,41 |
| E-94 |  | A-106 | 413,48 | 414 | 1,53 |
| E-95 |  | A-106 | 468,6 | 467 | 1,62 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-96 |  | A-106 | 508,67 | 507 | 1,88 |
| E-97 |  | A-106 | 508,67 | 509 | 1,74 |
| E-98 |  | A-106 | 544,68 | 545 | 1,49 |

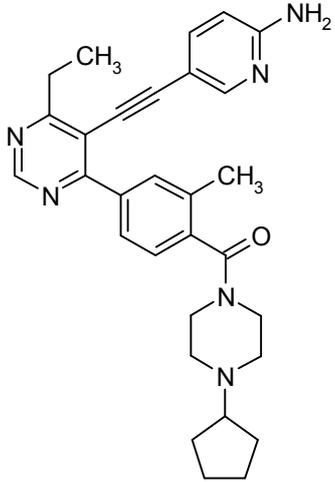
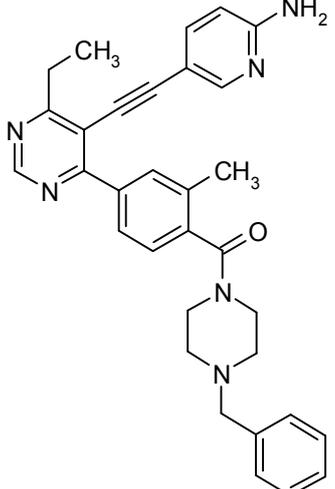
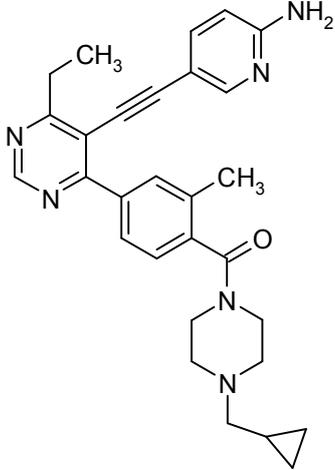
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|--|-------|--------|-------------|----------|
| E-99 |  <p>Chiral</p> | A-106 | 454,58 | 453 | 1,56 |
| E-100 |  <p>Chiral</p> | A-106 | 454,58 | 453 | 1,55 |
| E-101 |  | A-106 | 480,61 | 479 | 1,7 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-102 | | A-106 | 522,69 | 523 | 1,99 |
| E-103 | | A-106 | 468,6 | 467 | 1,61 |
| E-104 | | A-106 | 401,47 | 402 | 1,57 |

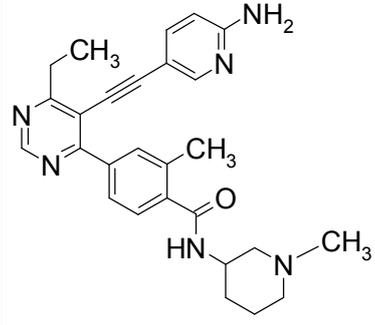
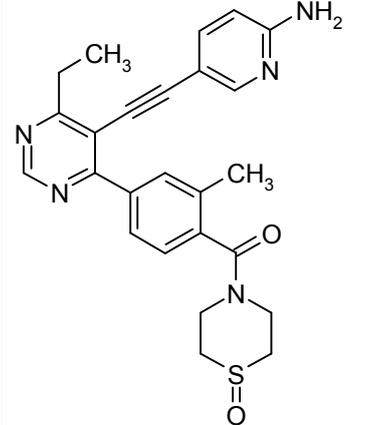
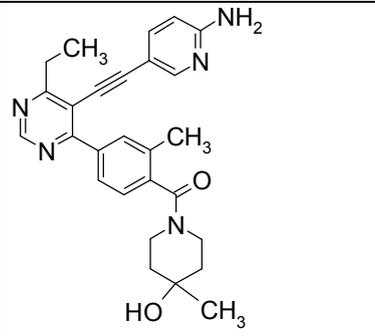
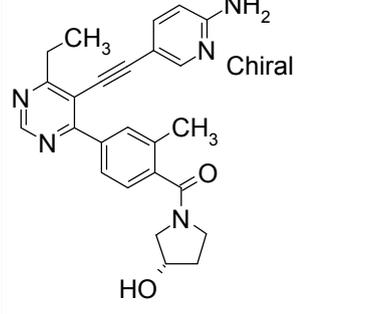
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-105 | | A-106 | 489,6 | 490 | 1,51 |
| E-106 | | A-106 | 518,64 | 517 | 1,61 |
| E-107 | | A-106 | 498,58 | 499 | 1,69 |

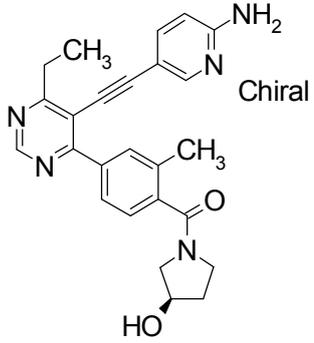
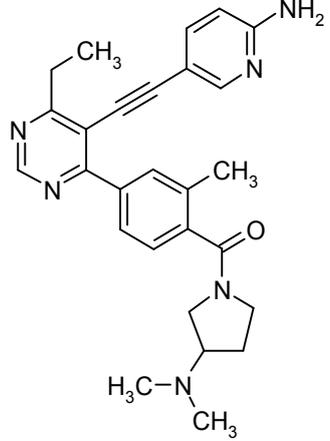
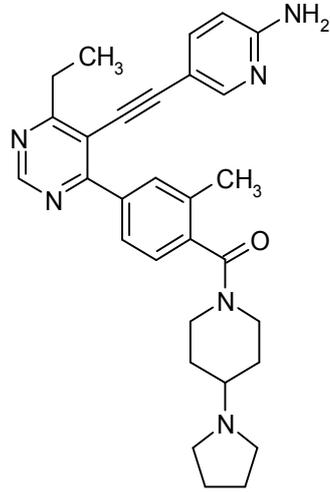
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-108 | | A-106 | 468,56 | 469 | 1,46 |
| E-109 | | A-106 | 508,67 | 509 | 1,84 |
| E-110 | | A-106 | 470,57 | 469 | 1,5 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-111 | | A-106 | 482,58 | 481 | 1,48 |
| E-112 | | A-106 | 480,61 | 481 | 1,64 |
| E-113 | | A-106 | 522,69 | 523 | 2,19 |

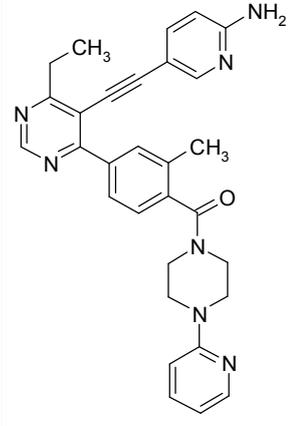
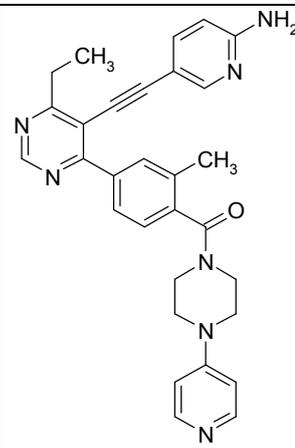
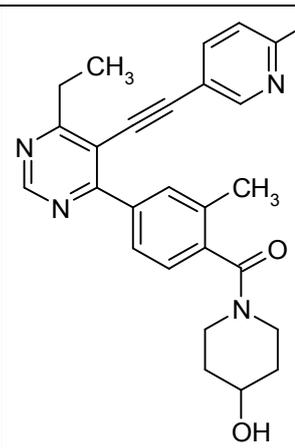
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-114 |  | A-106 | 494,64 | 493 | 1,84 |
| E-115 |  | A-106 | 516,65 | 517 | 1,92 |
| E-116 |  | A-106 | 480,61 | 481 | 1,82 |

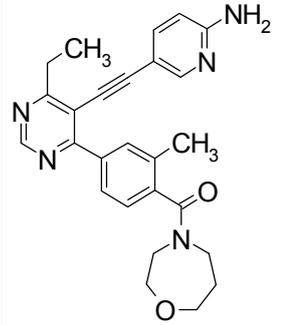
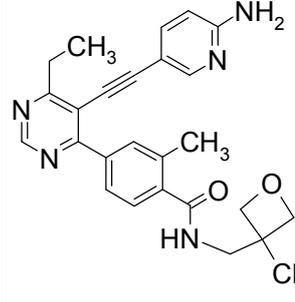
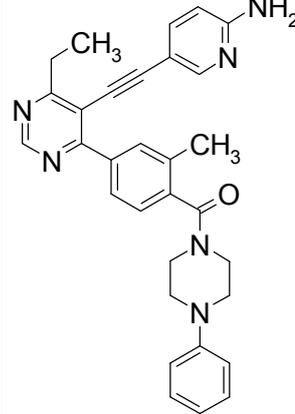
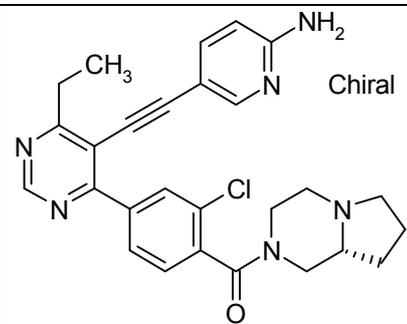
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-117 | | A-106 | 497,6 | 498 | 1,71 |
| E-118 | | A-106 | 455,56 | 454 | 1,68 |
| E-119 | | A-106 | 522,69 | 523 | 2,03 |

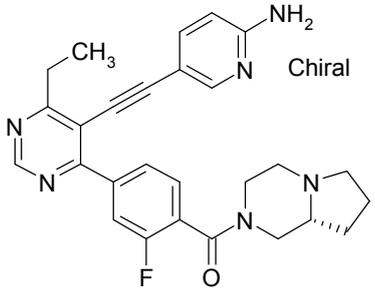
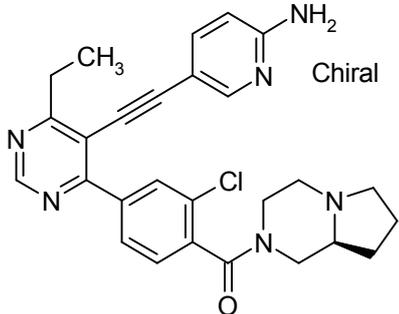
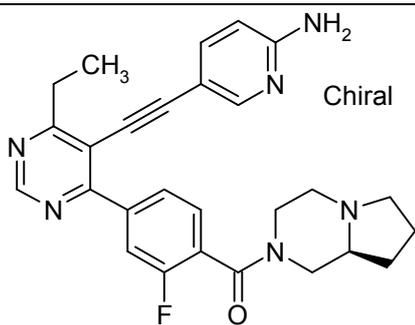
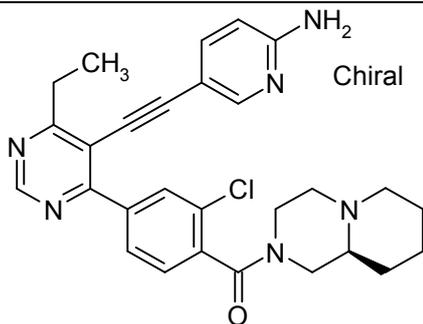
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-120 |  | A-106 | 454,58 | 455 | 1,65 |
| E-121 |  | A-106 | 459,57 | 460 | 1,41 |
| E-122 |  | A-106 | 455,56 | 456 | 1,56 |
| E-123 |  | A-106 | 427,51 | 428 | 1,45 |

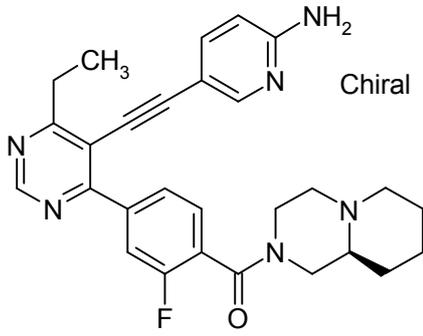
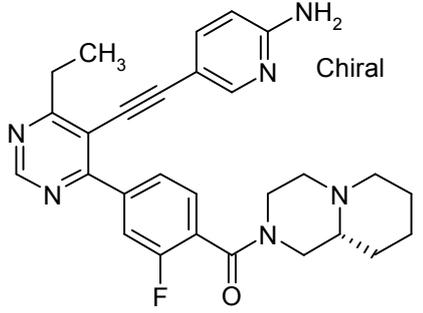
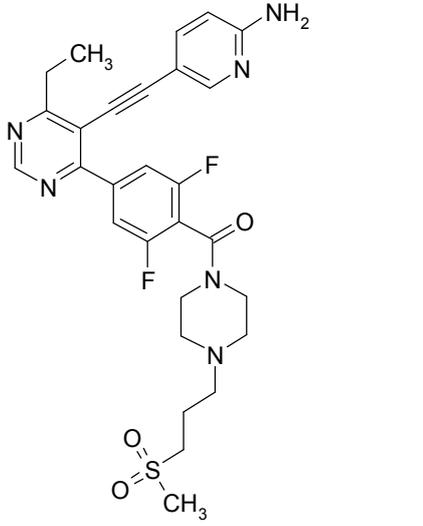
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-124 |  <p>Chiral</p> | A-106 | 427,51 | 428 | 1,45 |
| E-125 |  | A-106 | 454,58 | 455 | 1,60 |
| E-126 |  | A-106 | 494,64 | 495 | 1,83 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-127 | | A-106 | 426,52 | 427 | 1,46 |
| E-128 | | A-106 | 387,44 | 388 | 1,25 |
| E-129 | | A-106 | 454,58 | 455 | 1,61 |

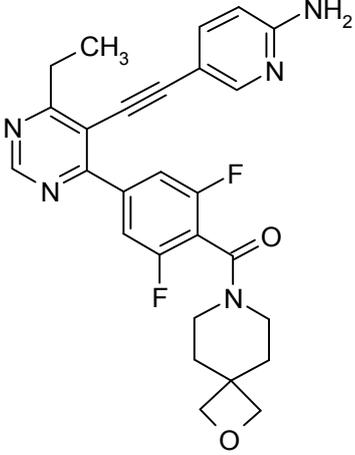
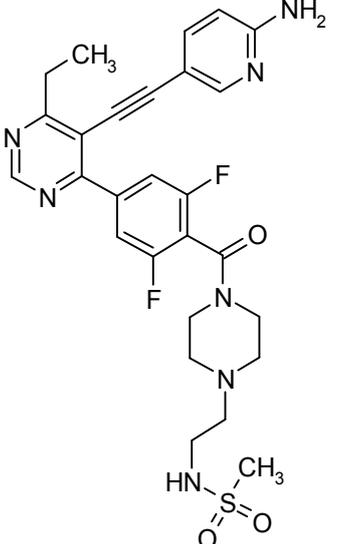
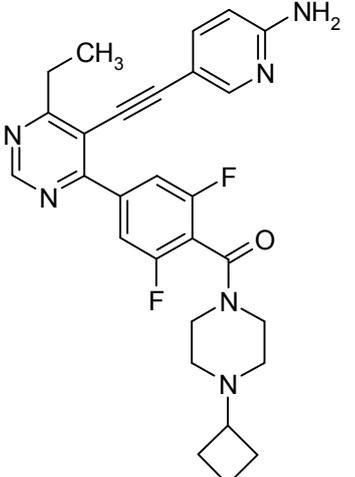
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-130 |  | A-106 | 503,61 | 504 | 1,81 |
| E-131 |  | A-106 | 503,61 | 504 | 1,64 |
| E-132 |  | A-106 | 441,53 | 442 | 1,47 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|--|-------|--------|-------------|----------|
| E-133 |  | A-106 | 441,53 | 442 | 1,58 |
| E-134 |  | A-106 | 441,53 | 442 | 1,54 |
| E-135 |  | A-106 | 502,62 | 503 | 1,95 |
| E-139 |  Chiral | A-77 | 487 | 487/489 | 1,71 |

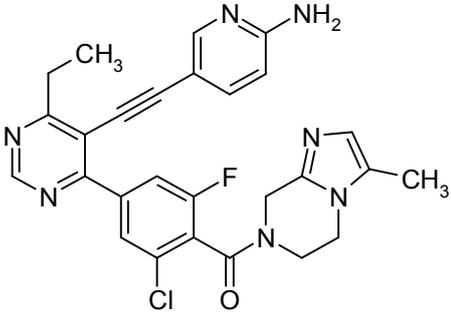
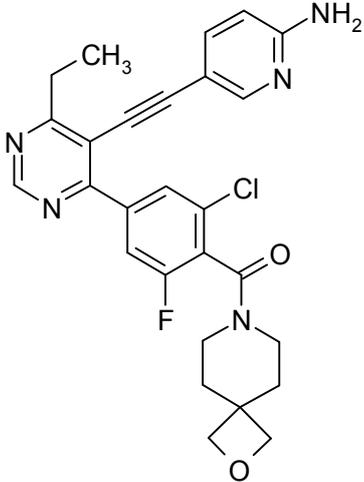
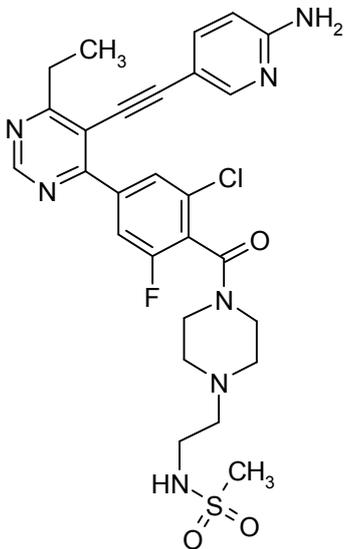
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-140 |  | A-73 | 470,55 | 471 | 1,67 |
| E-141 |  | A-77 | 487 | 487/488 | 1,71 |
| E-142 |  | A-73 | 470,55 | 471 | 1,67 |
| E-143 |  | A-77 | 501,03 | 501/503 | 1,74 |

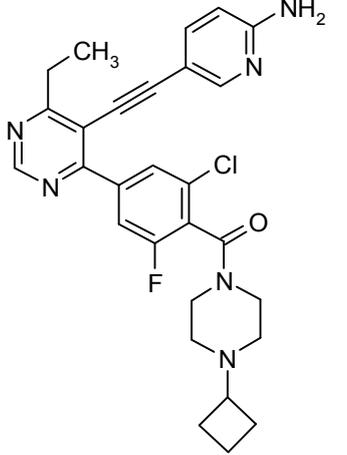
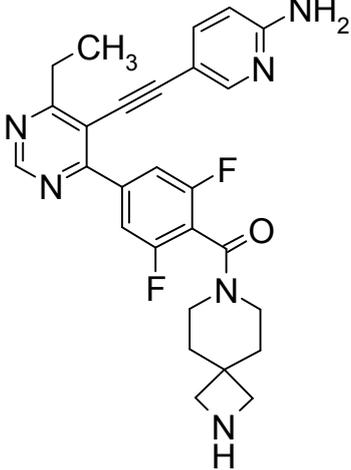
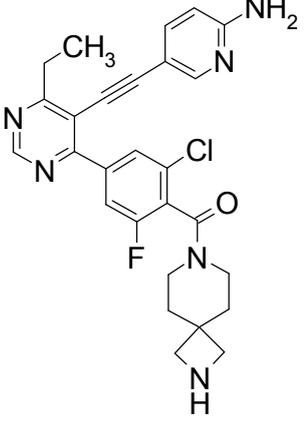
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|--|-------|--------|-------------|----------|
| E-144 |  <p>Chiral</p> | A-73 | 484,58 | 485 | 1,7 |
| E-145 |  <p>Chiral</p> | A-73 | 484,58 | 485 | 1,56 |
| E-146 |  | A-100 | 568,65 | 569 | 1,28 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-147 | | A-100 | 485,5 | 486 | 1,25 |
| E-148 | | A-100 | 486,48 | 487 | 1,17 |
| E-149 | | A-100 | 499,52 | 500 | 1,30 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-150 |  | A-100 | 489,52 | 490 | 1,33 |
| E-152 |  | A-100 | 569,63 | 570 | 1,28 |
| E-153 |  | A-100 | 502,57 | 503 | 1,50 |

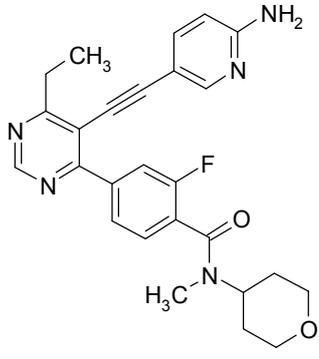
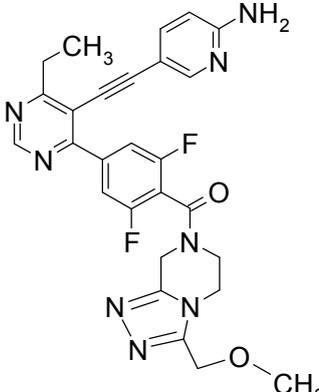
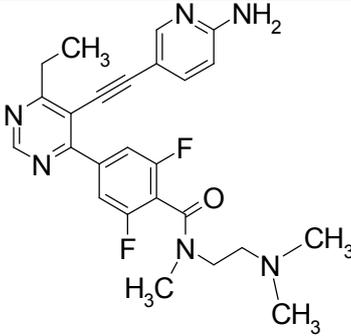
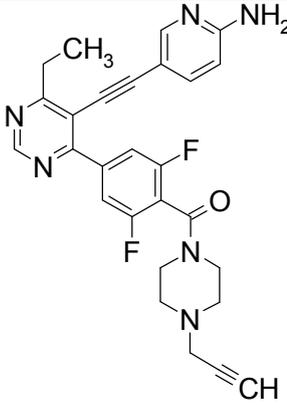
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-154 | | A-101 | 585,1 | 585/587 | 1,31 |
| E-155 | | A-101 | 501,95 | 502/504 | 1,29 |
| E-156 | | A-101 | 502,94 | 503/505 | 1,2 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-157 |  | A-101 | 515,98 | 516 | 1,34 |
| E-158 |  | A-101 | 505,98 | 506 | 1,37 |
| E-159 |  | A-101 | 586,09 | 586 | 1,31 |

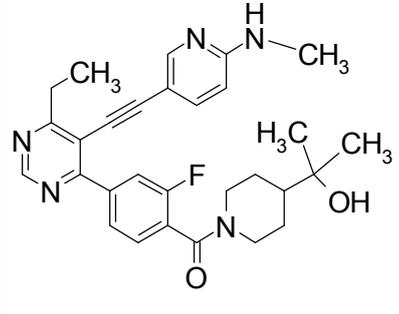
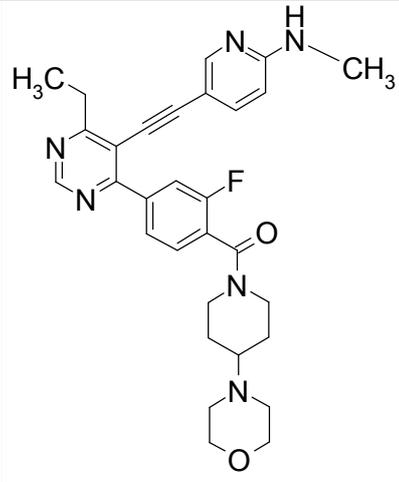
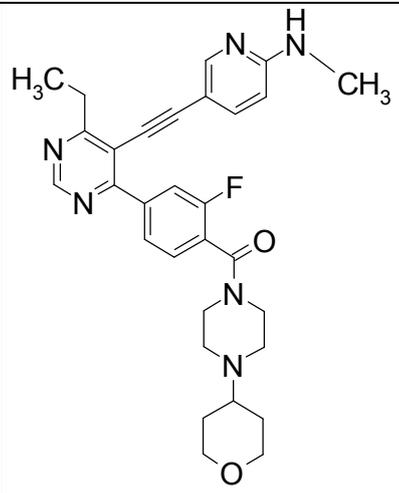
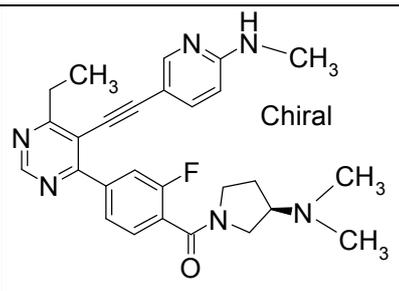
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-160 |  | A-101 | 519,02 | 519 | 1,54 |
| E-161 |  | A-100 | 488,54 | 489 | 1,23 |
| E-162 |  | A-101 | 504,99 | 505/507 | 1,26 |

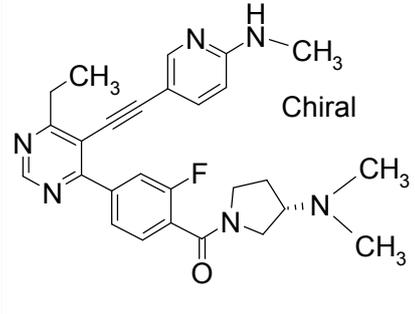
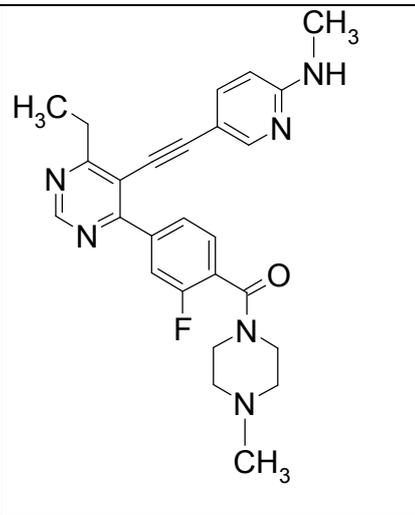
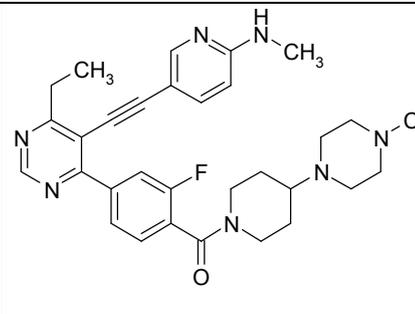
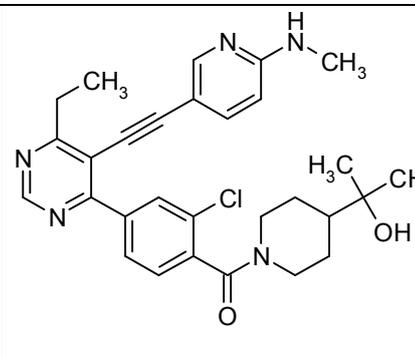
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|------|--------|-------------|----------|
| E-163 | | A-73 | 512,55 | 513 | 1,25 |
| E-164 | | A-73 | 471,53 | 472 | 1,42 |
| E-165 | | A-73 | 468,53 | 469 | 1,48 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|------|--------|-------------|----------|
| E-166 | | A-73 | 465,48 | 466 | 1,62 |
| E-167 | | A-73 | 473,55 | 474 | 1,49 |
| E-168 | | A-73 | 458,54 | 459 | 1,32 |

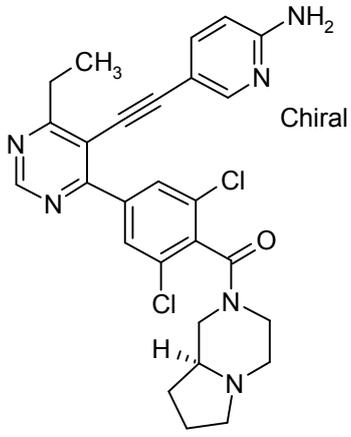
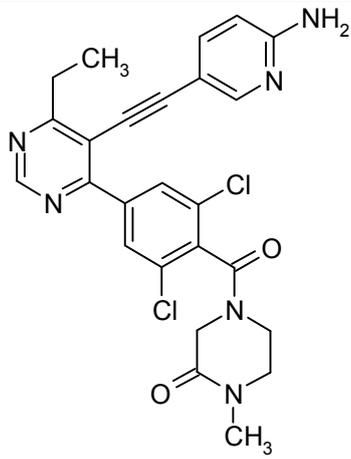
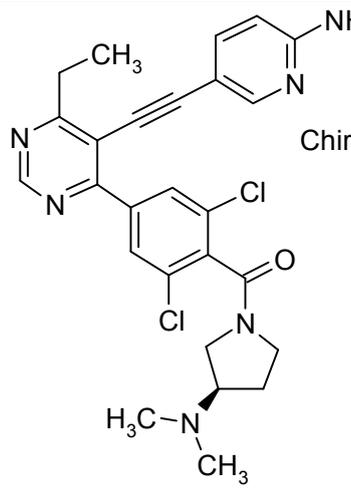
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-169 |  | A-73 | 459,52 | 460 | 1,24 |
| E-170 |  | A-100 | 530,54 | 531 | 1,16 |
| E-171 |  | A-100 | 464,52 | 465 | 1,28 |
| E-172 |  | A-100 | 486,52 | 487 | 1,31 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-173 | | A-100 | 483,47 | 484 | 1,41 |
| E-174 | | A-100 | 491,54 | 492 | 1,14 |
| E-175 | | A-100 | 476,53 | 477 | 1,3 |
| E-176 | | A-100 | 490,56 | 491 | 1,28 |

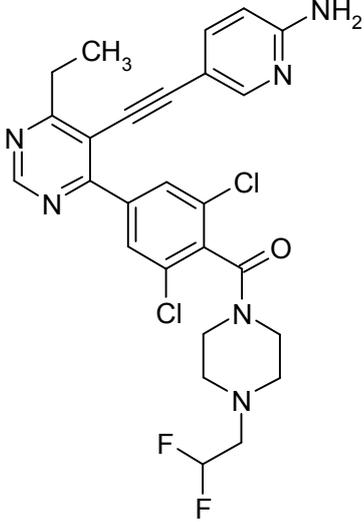
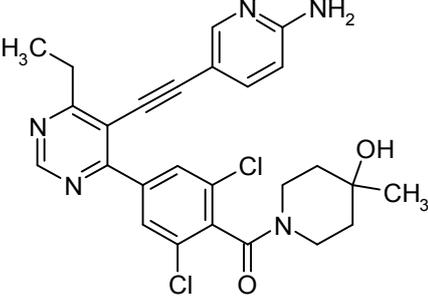
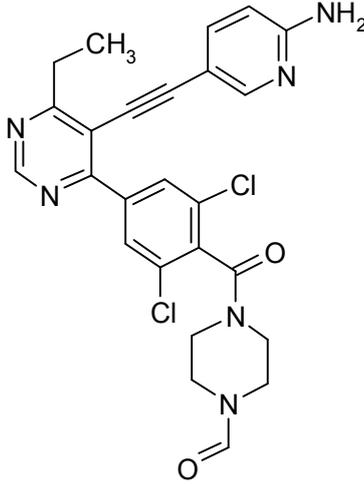
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-177 |  | A-103 | 501,6 | 502 | 1,75 |
| E-178 |  | A-103 | 528,63 | 529 | 1,69 |
| E-179 |  | A-103 | 528,63 | 529 | 1,71 |
| E-180 |  | A-103 | 472,57 | 473 | 1,68 |

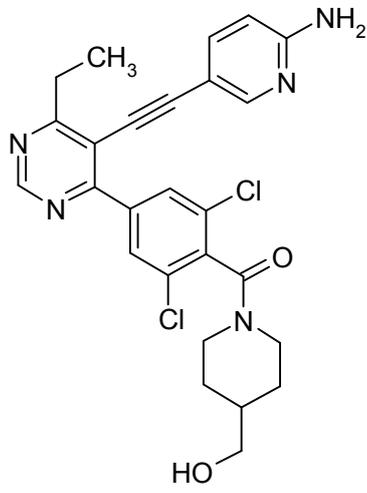
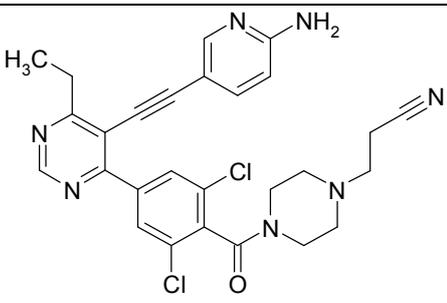
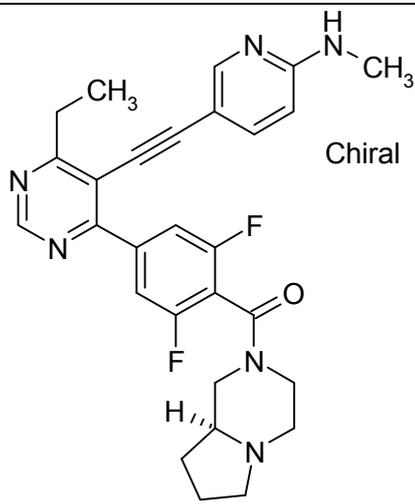
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-181 |  <p>Chiral</p> | A-103 | 472,57 | 473 | 1,68 |
| E-182 |  | A-103 | 458,54 | 459 | 1,66 |
| E-183 |  | A-103 | 541,67 | 542 | 1,65 |
| E-184 |  | A-105 | 518,06 | 518 | 1,80 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-189 | | A-105 | 489,02 | 489 | 1,80 |
| E-190 | | A-105 | 489,02 | 489 | 1,73 |
| E-191 | | A-105 | 474,99 | 475 | 1,70 |
| E-192 | | A-105 | 558,13 | 558 | 1,69 |

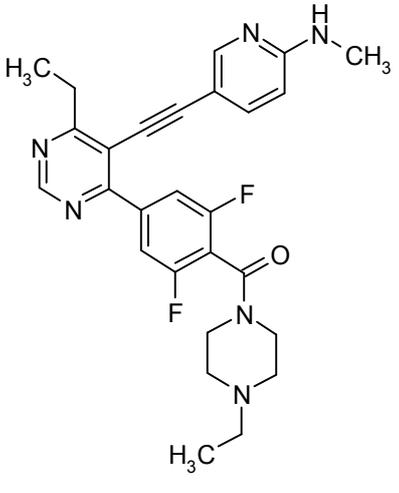
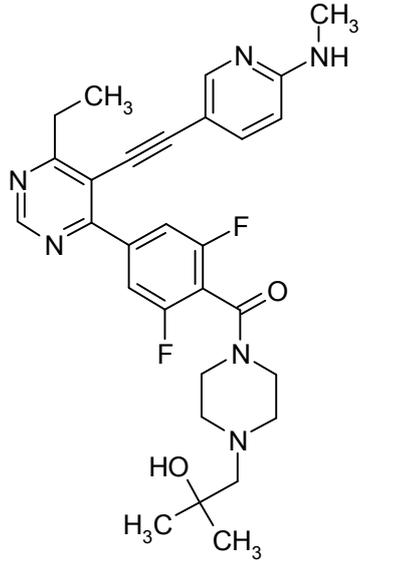
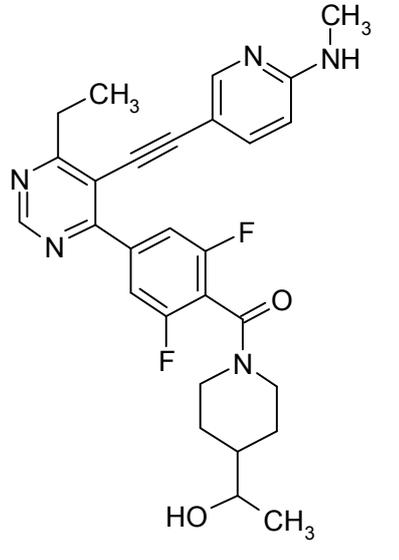
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-194 |  <p>Chiral</p> | A-102 | 521,45 | 521/523/525 | 1,82 |
| E-195 |  | A-102 | 509,39 | 509 | 1,58 |
| E-196 |  <p>Chiral</p> | A-102 | 509,44 | 509/511/513 | 1,73 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-197 | | A-102 | 495,41 | 495 | 1,69 |
| E-198 | | A-102 | 509,44 | 509/511/513 | 1,61 |
| E-199 | | A-102 | 553,49 | 553/55/557 | 1,64 |
| E-200 | | A-102 | 524,45 | 524 | 1,55 |
| E-201 | | A-102 | 538,48 | 538 | 1,60 |

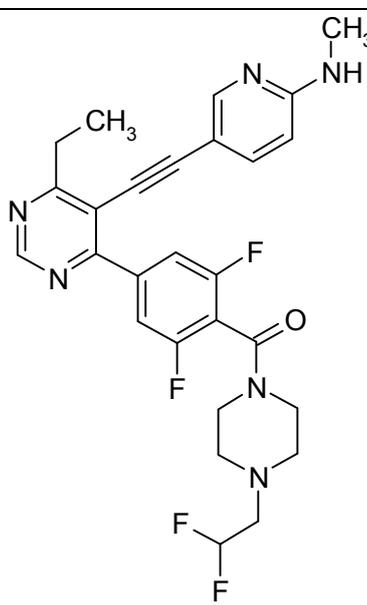
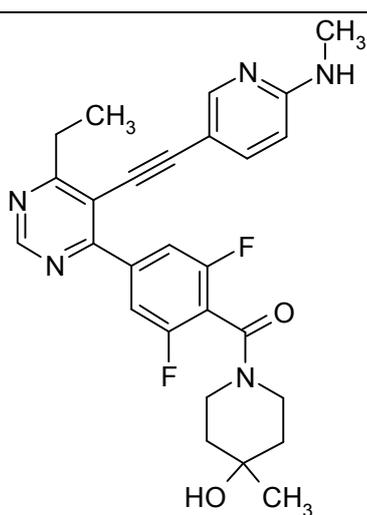
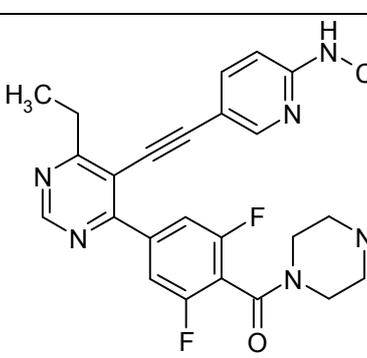
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-202 |  | A-102 | 545,42 | 545/547/549 | 1,69 |
| E-203 |  | A-102 | 510,42 | 510 | 1,50 |
| E-204 |  | A-102 | 509,39 | 509 | 1,45 |

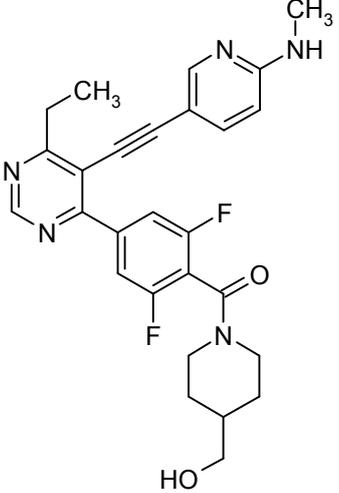
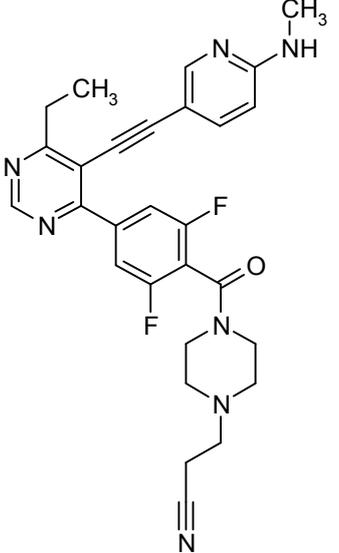
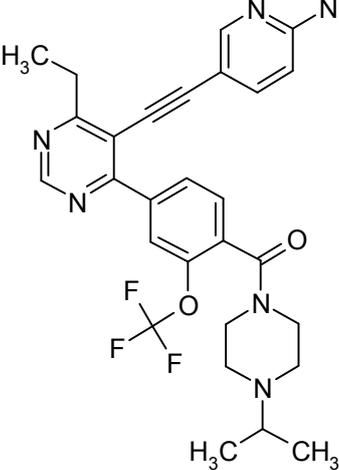
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-205 |  | A-102 | 510,42 | 510/512/514 | 1,47 |
| E-206 |  | A-102 | 534,45 | 534 | 1,54 |
| E-207 |  | A-104 | 502,57 | 503 | 1,69 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-208 | | A-104 | 490,51 | 491 | 1,45 |
| E-209 | | A-104 | 490,56 | 491 | 1,58 |
| E-210 | | A-104 | 476,53 | 477 | 1,56 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-211 |  | A-104 | 490,56 | 491 | 1,65 |
| E-212 |  | A-104 | 534,61 | 535 | 1,86 |
| E-213 |  | A-104 | 505,57 | 506 | 1,76 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-214 | | A-104 | 519,59 | 520 | 1,82 |
| E-215 | | A-104 | 546,62 | 547 | 1,58 |
| E-216 | | A-104 | 546,62 | 547 | 1,60 |

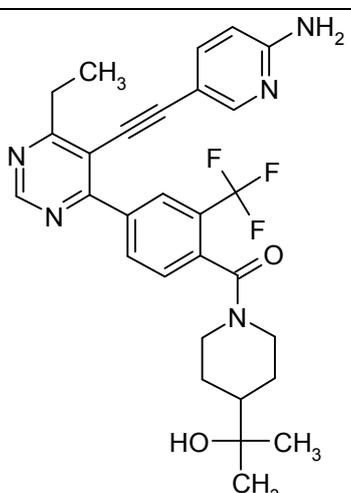
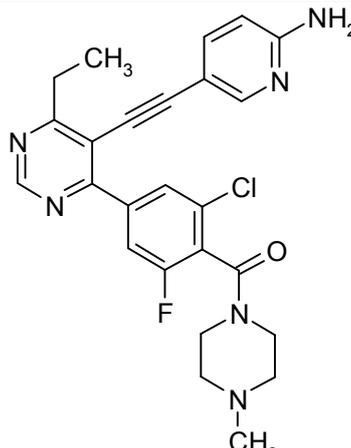
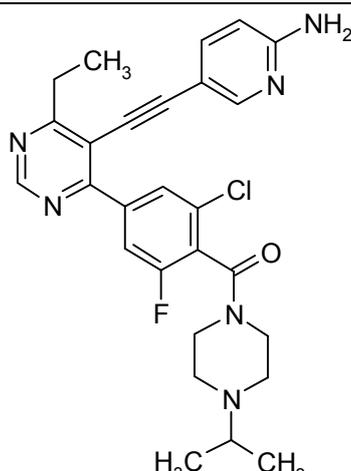
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-217 |  | A-104 | 526,54 | 527 | 1,74 |
| E-218 |  | A-104 | 491,54 | 492 | 1,55 |
| E-219 |  | A-104 | 490,51 | 491 | 1,45 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-220 |  | A-104 | 491,54 | 492 | 1,69 |
| E-221 |  | A-104 | 515,57 | 516 | 1,76 |
| E-222 |  | A-108 | 538,57 | 539 | 1,86 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-223 | <p>Chiral</p> | A-108 | 536,56 | 537 | 1,86 |
| E-224 | <p>Chiral</p> | A-108 | 524,54 | 525 | 1,69 |
| E-225 | | A-108 | 510,52 | 511 | 1,67 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-226 | | A-108 | 524,54 | 525 | 1,76 |
| E-227 | | A-108 | 553,58 | 554 | 1,76 |
| E-228 | | A-108 | 580,61 | 581 | 1,70 |

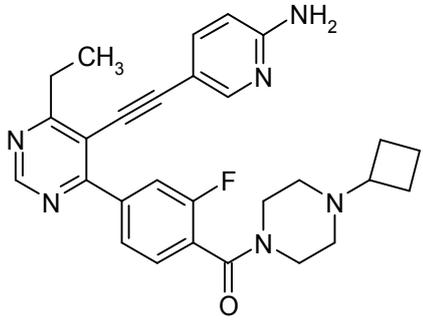
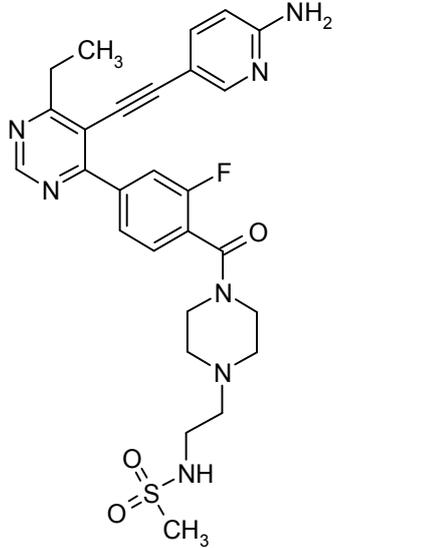
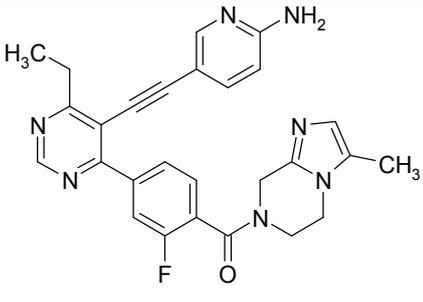
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-229 | | A-107 | 494,52 | 495 | 1,47 |
| E-230 | | A-107 | 522,57 | 523 | 1,66 |
| E-231 | | A-107 | 508,55 | 509 | 1,74 |

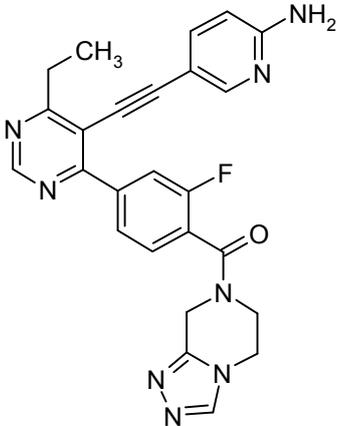
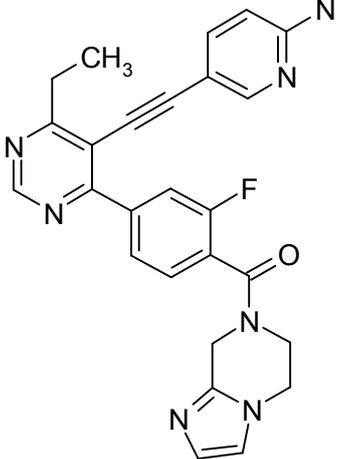
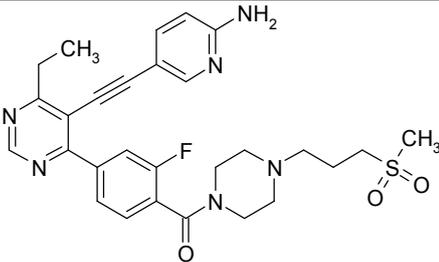
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-232 |  | A-107 | 537,58 | 538 | 1,73 |
| E-233 |  | A-101 | 478,96 | 479 | 1,47 |
| E-234 |  | A-101 | 507,01 | 507 | 1,67 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-235 | | A-101 | 492,98 | 493 | 1,56 |
| E-236 | | A-101 | 549,05 | 549 | 1,49 |
| E-237 | | A-101 | 522,02 | 522 | 1,55 |

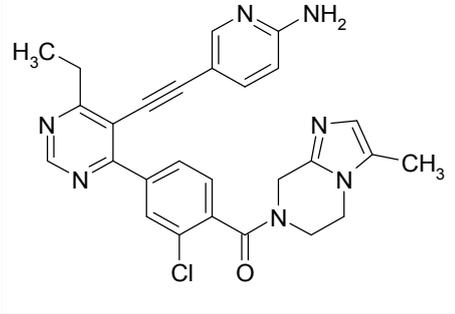
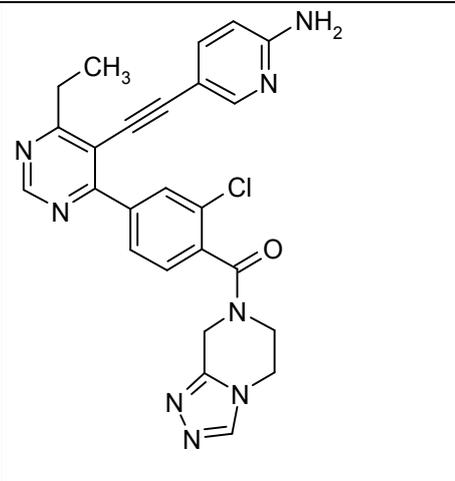
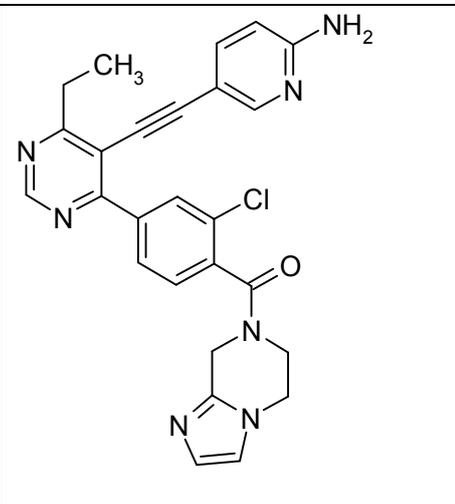
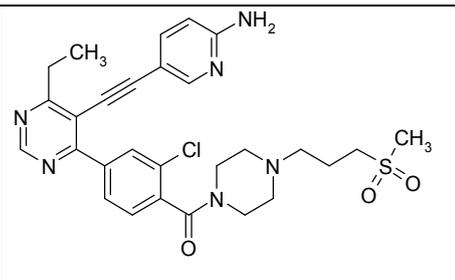
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-238 | | A-101 | 504,99 | 505/507 | 1,59 |
| E-239 | | A-101 | 492,94 | 493 | 1,37 |
| E-240 | | A-101 | 537,04 | 537/539 | 1,59 |

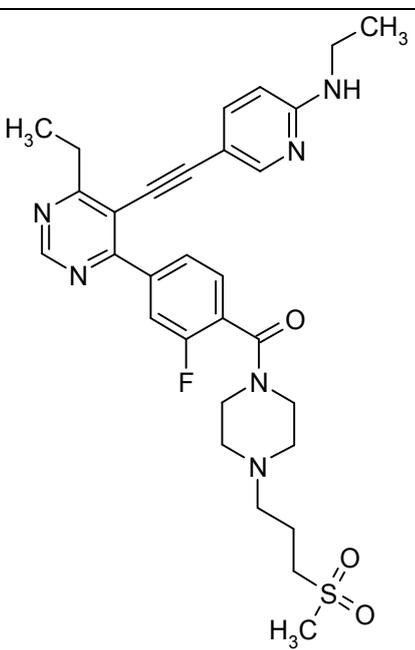
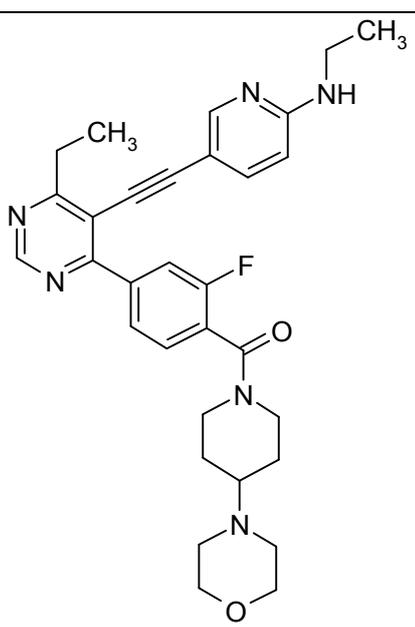
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-241 | | A-101 | 507,99 | 508/510 | 1,5 |
| E-242 | | A-101 | 493,97 | 494 | 1,43 |
| E-243 | | A-101 | 517,99 | 518 | 1,49 |

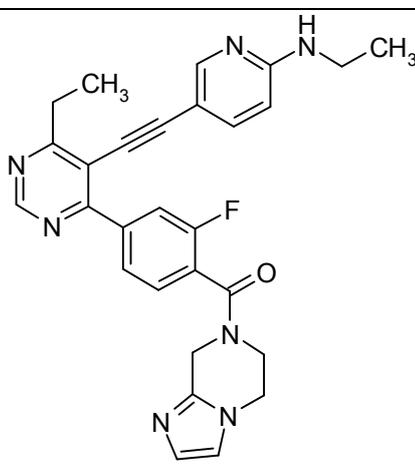
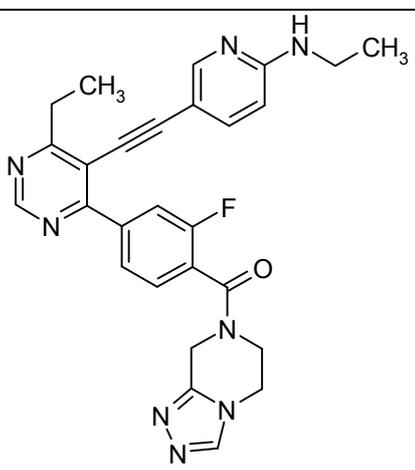
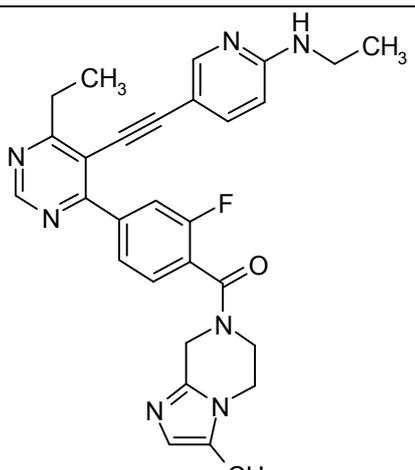
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-245 |  | A-73 | 484,58 | 485 | 1,83 |
| E-246 |  | A-73 | 551,64 | 552 | 1,55 |
| E-247 |  | A-73 | 481,53 | 482 | 1,61 |

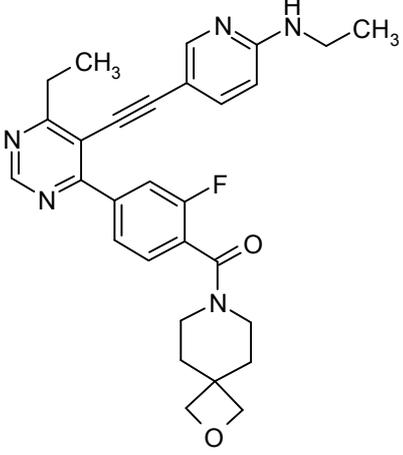
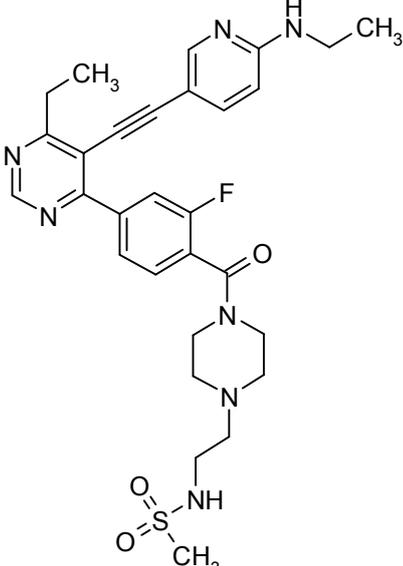
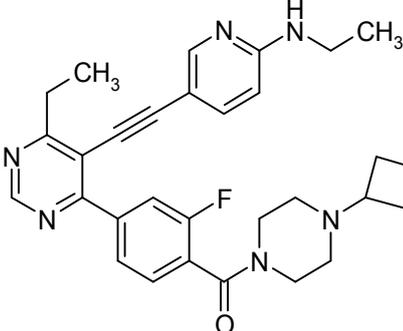
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-248 |  | A-73 | 468,49 | 469 | 1,42 |
| E-249 |  | A-73 | 467,51 | 468 | 1,53 |
| E-250 |  | A-73 | 550,66 | 551 | 1,55 |

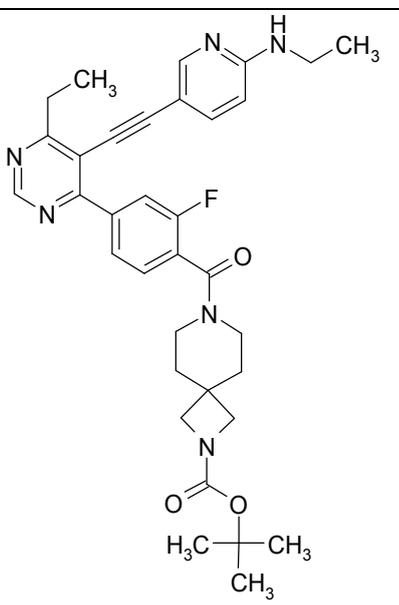
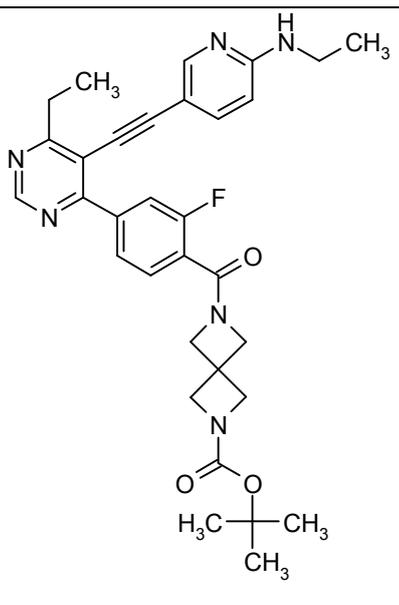
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|------|--------|-------------|----------|
| E-251 | | A-77 | 487 | 487 | 1,74 |
| E-252 | | A-77 | 501,03 | 501 | 1,89 |
| E-253 | | A-77 | 568,1 | 568 | 1,59 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-254 |  | A-77 | 497,99 | 498 | 1,64 |
| E-255 |  | A-77 | 484,95 | 485 | 1,46 |
| E-256 |  | A-77 | 483,96 | 484 | 1,57 |
| E-257 |  | A-77 | 567,11 | 567 | 1,59 |

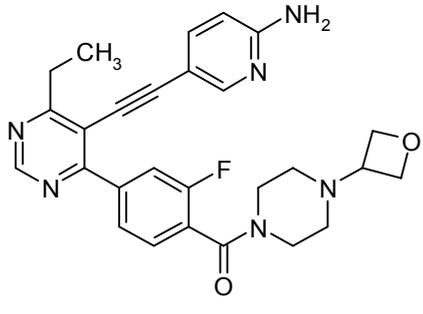
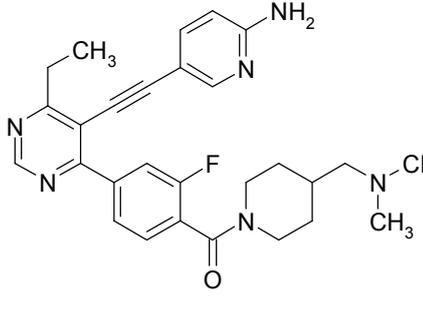
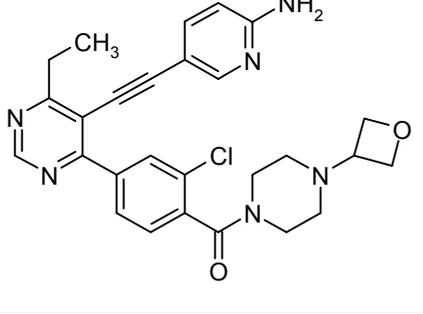
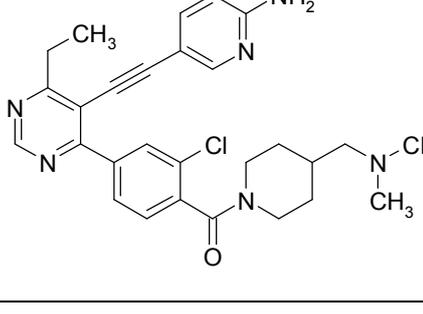
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-258 |  <p>Chemical structure of compound E-258: A 1,2,4-triazole ring substituted with a methyl group (H₃C) at the 5-position, a 4-(N-ethylamino)phenyl group at the 3-position, and a 4-(2-(methylsulfonyl)ethyl)piperidin-1-yl group at the 4-position. The piperidine ring is further substituted with a fluorine atom at the 4-position.</p> | A-109 | 578,71 | 579 | 1,61 |
| E-259 |  <p>Chemical structure of compound E-259: A 1,2,4-triazole ring substituted with a methyl group (CH₃) at the 5-position, a 4-(N-ethylamino)phenyl group at the 3-position, and a 4-(2-(2-morpholinoethyl)piperidin-1-yl) group at the 4-position. The piperidine ring is further substituted with a fluorine atom at the 4-position.</p> | A-109 | 542,66 | 543 | 1,68 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-260 |  | A-109 | 495,56 | 496 | 1,6 |
| E-261 |  | A-109 | 496,55 | 497 | 1,48 |
| E-262 |  | A-109 | 509,59 | 510 | 1,66 |

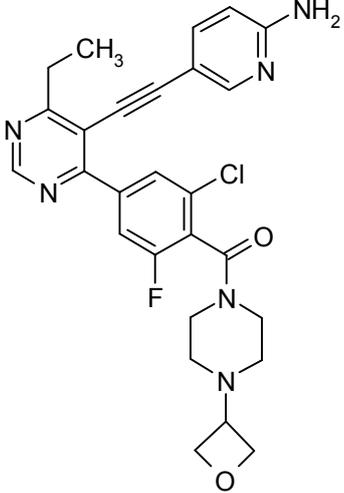
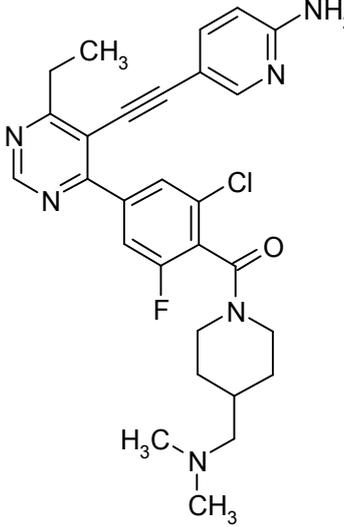
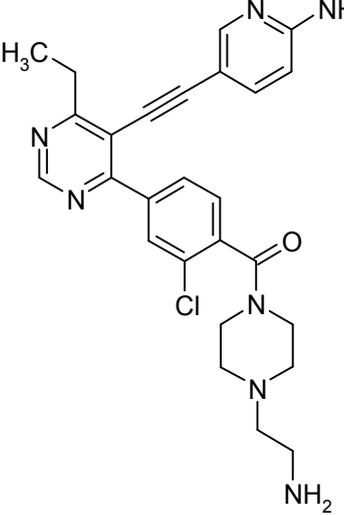
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-263 |  | A-109 | 499,59 | 500 | 1,69 |
| E-264 |  | A-109 | 579,7 | 580 | 1,60 |
| E-265 |  | A-109 | 512,63 | 512 | 1,91 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|--|-------|--------|-------------|----------|
| E-266 |  <p>The structure of E-266 consists of a central pyrimidine ring substituted with a methylmethylamino group (-N(CH₃)₂CH₃), a propargyl group (-C≡CH), and a 4-(2-(tert-butylcarbamoyl)phenyl)phenyl group. The 4-(tert-butylcarbamoyl)phenyl group is further substituted with a fluorine atom at the 2-position and a 4-(ethylamino)phenyl group at the 4-position.</p> | A-109 | 598,72 | 599 | 2,05 |
| E-267 |  <p>The structure of E-267 is identical to E-266, but the 4-(ethylamino)phenyl group is replaced by a 4-(ethylamino)phenyl group.</p> | A-109 | 570,67 | 571 | 1,95 |

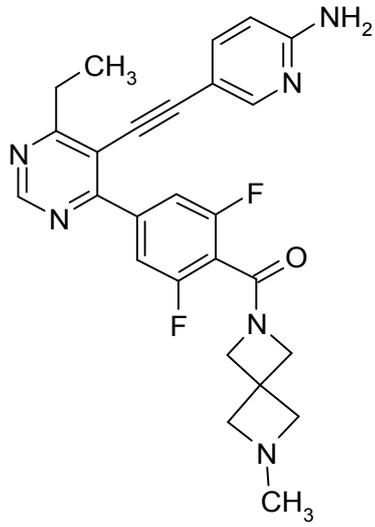
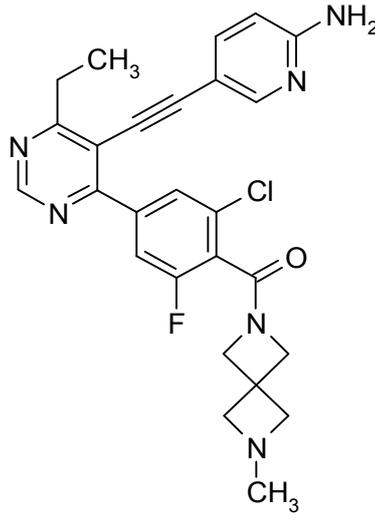
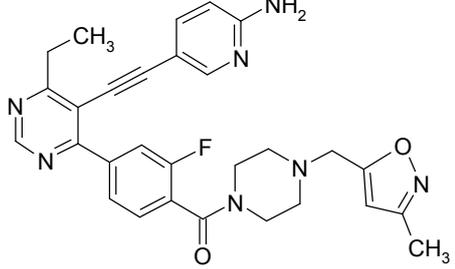
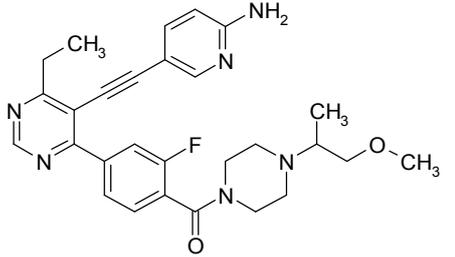
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|------|--------|-------------|----------|
| E-268 | | A-73 | 470,55 | 471 | 1,18 |
| E-269 | | A-73 | 442,5 | 443 | 1,11 |
| E-270 | | A-77 | 458,95 | 459 | 1,13 |

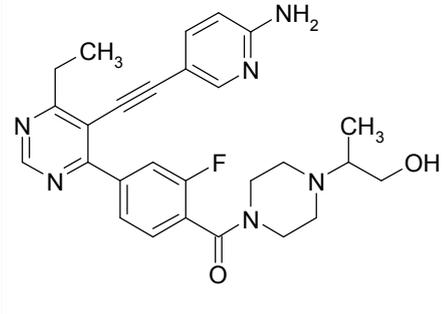
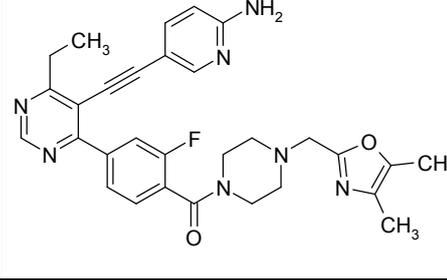
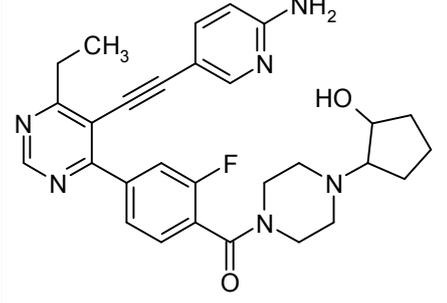
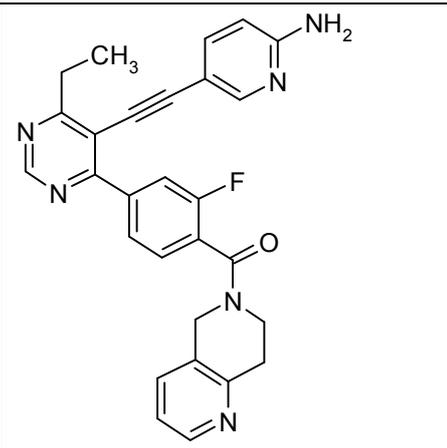
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-271 |  | A-73 | 486,55 | 487 | 1,13 |
| E-272 |  | A-73 | 486,59 | 487 | 1,3 |
| E-273 |  | A-77 | 503 | 503 | 1,15 |
| E-274 |  | A-77 | 503,05 | 503 | 1,33 |

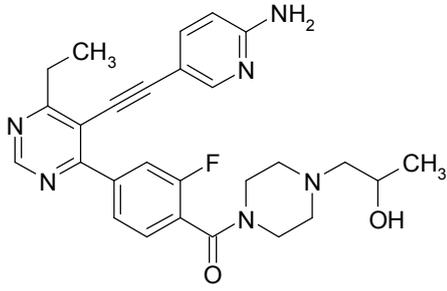
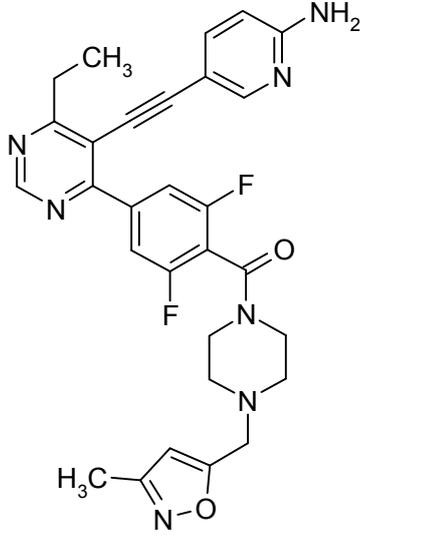
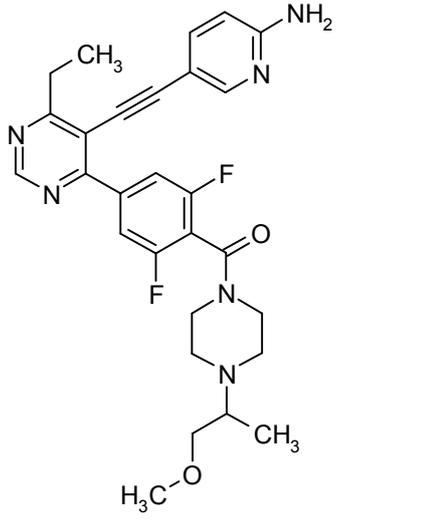
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-275 | | A-100 | 504,54 | 505 | 1,17 |
| E-280 | | A-87 | 500,58 | 501 | 1,16 |
| E-281 | | A-87 | 500,62 | 501 | 1,33 |

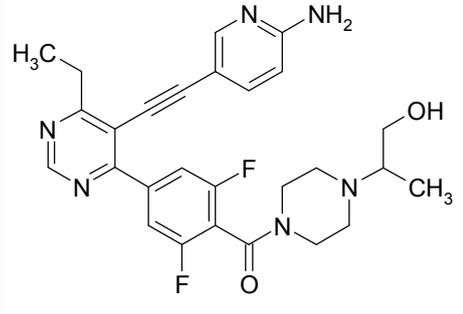
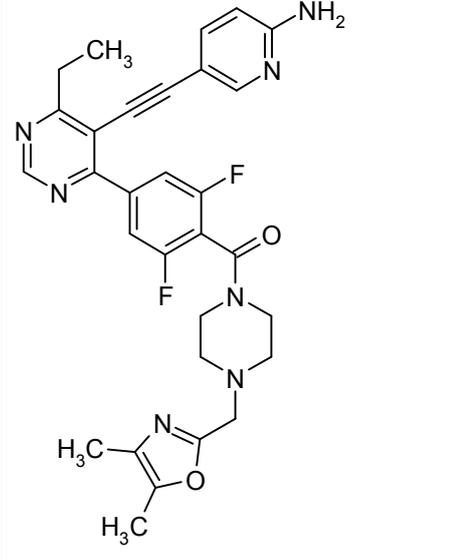
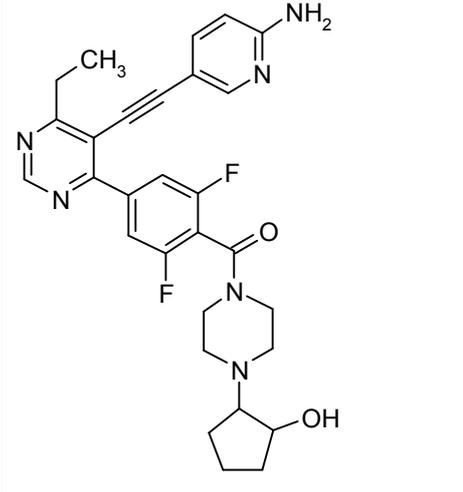
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-282 |  | A-101 | 520,99 | 521 | 1,20 |
| E-283 |  | A-101 | 521,04 | 521 | 1,38 |
| E-284 |  | A-77 | 490,01 | 490/492 | 1,12 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-285 | | A-101 | 492,98 | 493 | 1,22 |
| E-286 | | A-101 | 508 | 508 | 1,19 |
| E-287 | | A-73 | 456,52 | 457 | 1,15 |

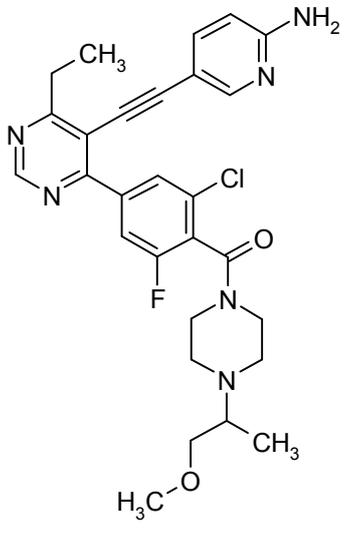
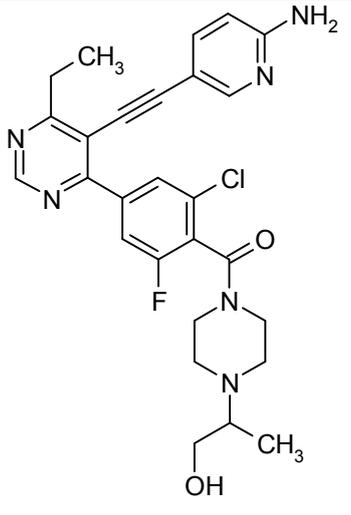
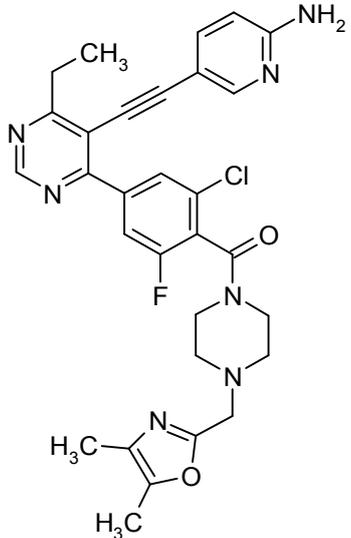
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-288 |  | A-100 | 474,51 | 475 | 1,19 |
| E-289 |  | A-101 | 490,97 | 491 | 1,22 |
| E-290 |  | A-73 | 525,59 | 526 | 1,25 |
| E-291 |  | A-73 | 502,59 | 503 | 1,28 |

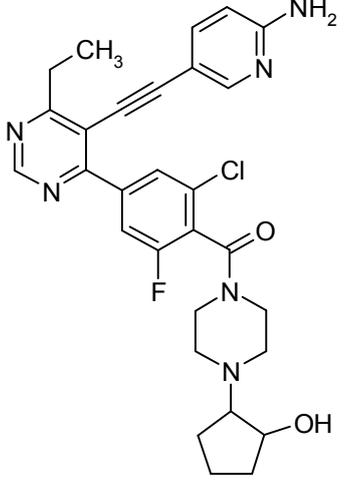
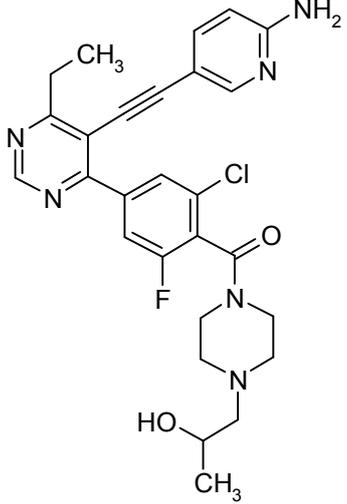
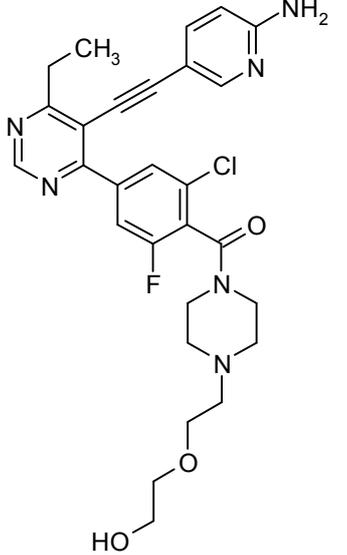
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-292 |  | A-73 | 488,56 | 489 | 1,16 |
| E-293 |  | A-73 | 539,61 | 540 | 1,29 |
| E-294 |  | A-73 | 514,6 | 515 | 1,20 |
| E-295 |  | A-73 | 478,53 | 479 | 1,27 |

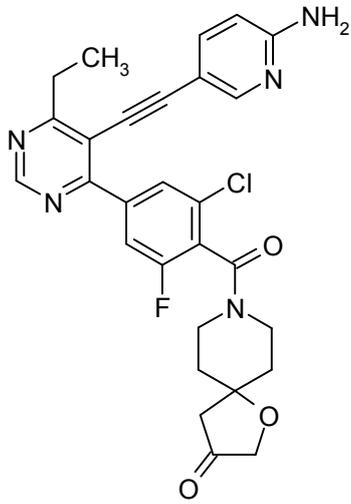
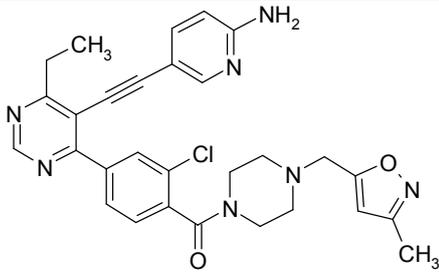
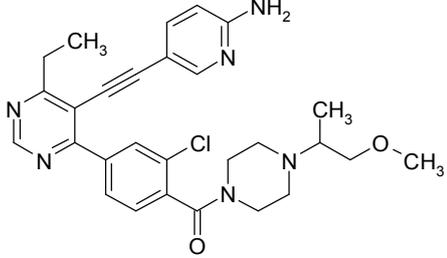
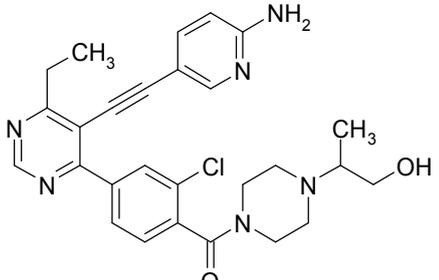
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-296 |  | A-73 | 488,56 | 489 | 1,18 |
| E-297 |  | A-100 | 543,58 | 544 | 1,29 |
| E-298 |  | A-100 | 520,58 | 521 | 1,33 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-299 |  | A-100 | 506,55 | 507 | 1,21 |
| E-300 |  | A-100 | 557,6 | 558 | 1,33 |
| E-301 |  | A-100 | 532,59 | 533 | 1,22 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-302 | | A-100 | 536,58 | 537 | 1,17 |
| E-303 | | A-100 | 517,53 | 516 | 1,26 |
| E-304 | | A-101 | 560,03 | 560 | 1,32 |

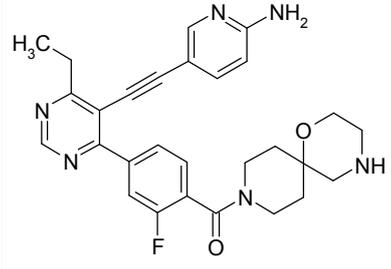
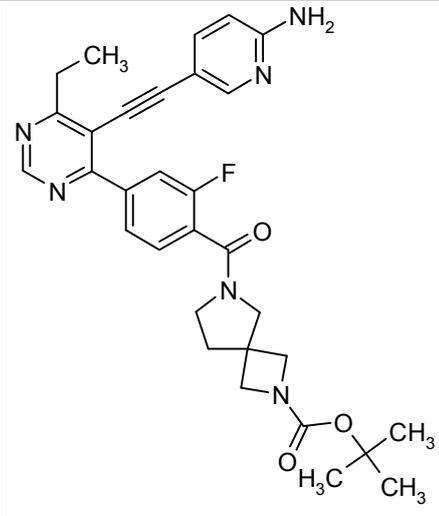
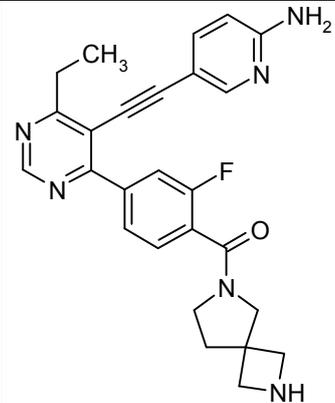
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-305 |  | A-101 | 537,04 | 537 | 1,36 |
| E-306 |  | A-101 | 523,01 | 523 | 1,24 |
| E-307 |  | A-101 | 574,06 | 574 | 1,36 |

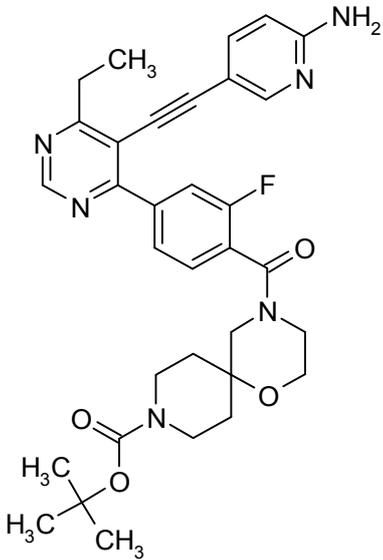
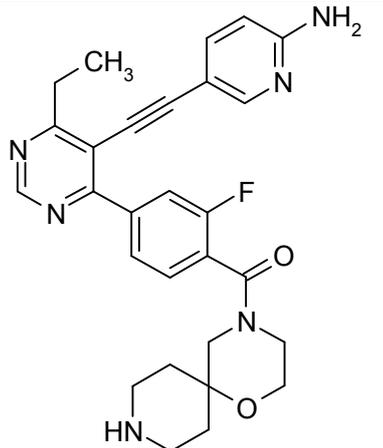
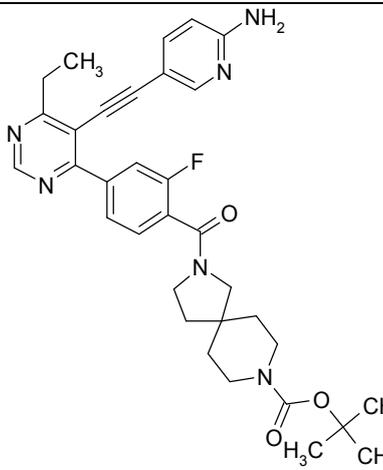
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-308 |  | A-101 | 549,05 | 549 | 1,25 |
| E-309 |  | A-101 | 523,01 | 523 | 1,25 |
| E-310 |  | A-101 | 553,04 | 553 | 1,2 |

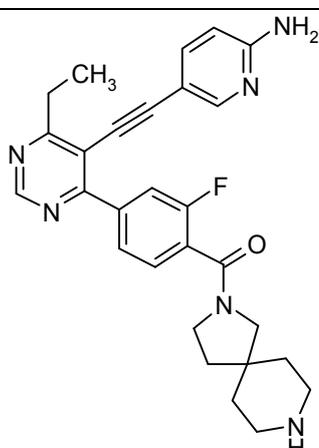
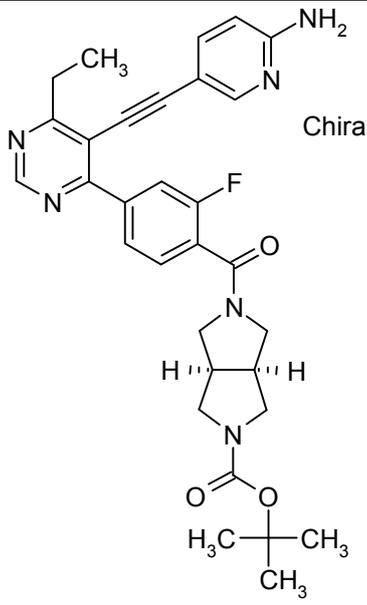
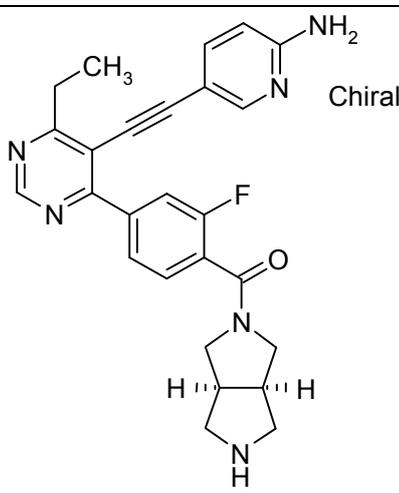
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|-------|--------|-------------|----------|
| E-311 |  | A-101 | 533,99 | 534/536 | 1,3 |
| E-312 |  | A-77 | 542,04 | 542/544 | 1,28 |
| E-313 |  | A-77 | 519,05 | 519 | 1,3 |
| E-314 |  | A-77 | 505,02 | 505 | 1,19 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|------|--------|-------------|----------|
| E-315 | | A-77 | 556,07 | 556/558 | 1,31 |
| E-316 | | A-77 | 531,06 | 531/533 | 1,21 |
| E-317 | | A-77 | 505,02 | 505 | 1,21 |
| E-318 | | A-77 | 535,04 | 535/537 | 1,16 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|------|--------|-------------|----------|
| E-319 | | A-73 | 584,69 | 585 | 1,46 |
| E-320 | | A-73 | 484,58 | 485 | 1,19 |
| E-321 | | A-73 | 600,69 | 601 | 1,43 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-322 |  | A-73 | 500,58 | 501 | 1,15 |
| E-323 |  | A-73 | 556,64 | 557 | 1,40 |
| E-324 |  | A-73 | 456,52 | 457 | 1,12 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-325 |  | A-73 | 600,69 | 601 | 1,45 |
| E-326 |  | A-73 | 500,58 | 501 | 1,15 |
| E-327 |  | A-73 | 584,69 | 585 | 1,46 |

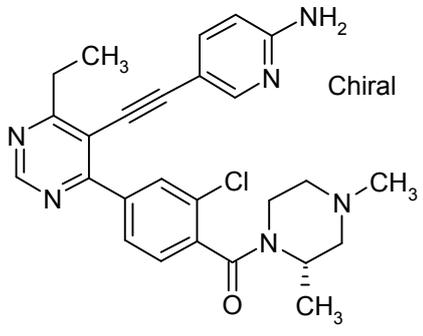
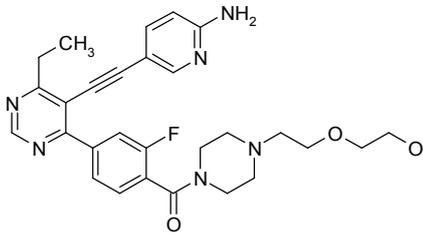
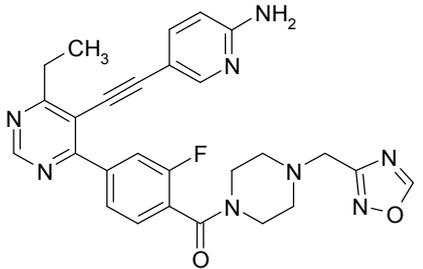
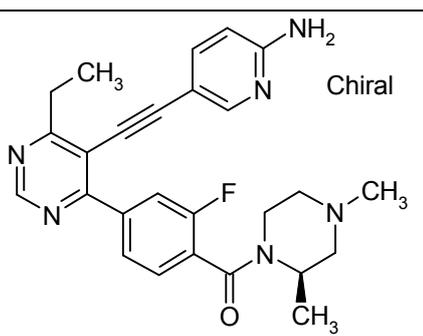
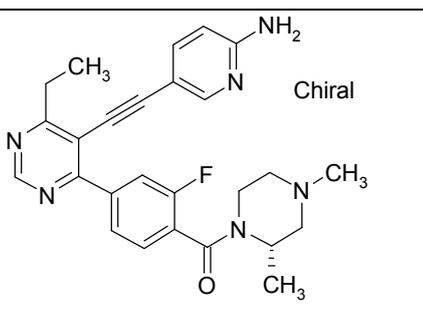
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-328 |  | A-73 | 484,58 | 485 | 1,18 |
| E-329 |  | A-73 | 556,64 | 557 | 1,38 |
| E-330 |  | A-73 | 456,52 | 457 | 1,12 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-331 | <p>Chiral</p> | A-73 | 556,64 | 557 | 1,38 |
| E-332 | <p>Chiral</p> | A-73 | 456,52 | 457 | 1,14 |
| E-333 | | A-102 | 507,42 | 507/509/511 | 1,26 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-334 | | A-77 | 472,98 | 473/475 | 1,19 |
| E-335 | | A-102 | 535,48 | 535 | 1,35 |
| E-336 | | A-100 | 502,57 | 503 | 1,28 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-337 | | A-101 | 519,02 | 519 | 1,32 |
| E-338 | | A-77 | 501,03 | 501/503 | 1,28 |
| E-339 | | A-73 | 484,58 | 485 | 1,25 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---------------|-------|--------|-------------|----------|
| E-340 | <p>Chiral</p> | A-100 | 476,53 | 477 | 1,36 |
| E-341 | <p>Chiral</p> | A-101 | 492,98 | 493/495 | 1,35 |
| E-342 | | A-77 | 529 | 529/531 | 1,24 |
| E-343 | <p>Chiral</p> | A-77 | 474,99 | 475 | 1,28 |

| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-344 |  <p>Chiral</p> | A-77 | 474,99 | 475 | 1,28 |
| E-345 |  | A-73 | 518,59 | 519 | 1,15 |
| E-346 |  | A-73 | 512,55 | 513 | 1,20 |
| E-347 |  <p>Chiral</p> | A-73 | 458,54 | 459 | 1,25 |
| E-348 |  <p>Chiral</p> | A-73 | 458,54 | 459 | 1,25 |

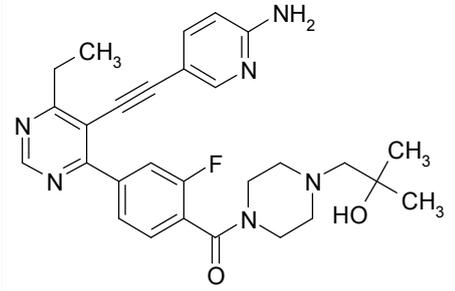
| Núm. | Estructura | Int, | PM | PM [M+H] | tR [min] |
|-------|---|------|--------|-------------|----------|
| E-349 |  | A-73 | 502,59 | 503 | 1,27 |

Tabla 5: Datos biológicos de los ejemplos C-1 a C-46

| Núm. | Cl ₅₀ mTOR [nM] | Cl ₅₀ PI3K [nM] |
|-------|----------------------------|----------------------------|
| C-01 | 24 | 26 |
| C-02 | 24 | 24 |
| C-03 | 11 | 40 |
| C-04 | 8 | 29 |
| C-05 | 3 | 50 |
| C-06 | 5 | 86 |
| C-07 | 30 | 39 |
| C-08 | 8 | 65 |
| C-09 | 6 | 254 |
| C-10 | 17 | 401 |
| C-11 | 2 | 47 |
| C-12 | 5 | 71 |
| C-13 | 64 | 99 |
| C-14 | 18 | 66 |
| C-15 | 20 | 189 |
| C-15A | 2 | 57 |
| C-16 | 18 | 236 |
| C-17 | 69 | 99 |
| C-18 | 29 | 137 |
| C-19 | 19 | 222 |
| C-20 | 40 | 58 |
| C-21 | 44 | 99 |
| C-22 | 76 | 30 |
| C-23 | 63 | 78 |

ES 2 598 230 T3

| Núm. | Cl ₅₀ mTOR [nM] | Cl ₅₀ PI3K [nM] |
|------|----------------------------|----------------------------|
| C-24 | 34 | 59 |
| C-25 | 163 | 64 |
| C-26 | 57 | 43 |
| C-27 | 20 | 57 |
| C-28 | 50 | 58 |
| C-29 | 34 | 24 |
| C-30 | 51 | 40 |
| C-31 | 22 | 30 |
| C-32 | 41 | 32 |
| C-33 | 34 | 61 |
| C-34 | 79 | 37 |
| C-35 | 32 | 29 |
| C-36 | 82 | 308 |
| C-37 | 90 | 224 |
| C-38 | 24 | 68 |
| C-39 | 13 | 380 |
| C-40 | 4 | 459 |
| C-41 | 14 | 539 |
| C-42 | 13 | 309 |
| C-43 | 32 | 184 |
| C-44 | 109 | 188 |
| C-45 | 4 | 194 |
| C-46 | 31 | 226 |
| C-47 | 17 | 541 |
| C-48 | 28 | 596 |
| C-49 | 31 | 67 |
| C-50 | 44 | 72 |

Tabla 6: Datos biológicos de los ejemplos D1-D240

| Núm. | Cl ₅₀ mTOR [nM] | Cl ₅₀ PI3K [nM] |
|------|----------------------------|----------------------------|
| D-1 | 3 | 78 |
| D-2 | 30 | 402 |
| D-3 | 33 | 574 |
| D-4 | 1 | 58 |

ES 2 598 230 T3

| | | |
|------|------|------|
| D-5 | 8 | 225 |
| D-6 | 2 | 135 |
| D-7 | 2 | 103 |
| D-8 | 2 | 215 |
| D-9 | 33 | 591 |
| D-10 | 4 | 206 |
| D-11 | 2 | 109 |
| D-12 | 3 | 163 |
| D-13 | 4 | 312 |
| D-14 | 27 | 647 |
| D-15 | 3 | 215 |
| D-16 | 5 | 192 |
| D-17 | 7 | 178 |
| D-18 | 8 | 481 |
| D-19 | 9 | 92 |
| D-20 | 8 | 116 |
| D-21 | 8 | 270 |
| D-22 | 68 | 1269 |
| D-23 | 2 | 123 |
| D-24 | 9 | 1017 |
| D-25 | 26 | 498 |
| D-26 | 7 | 552 |
| D-27 | 5 | 370 |
| D-28 | 0,99 | 65 |
| D-29 | 1 | 162 |
| D-30 | 3 | 68 |
| D-31 | 0,88 | 97 |
| D-32 | 0,74 | 121 |
| D-33 | 3 | 181 |
| D-34 | 1 | 36 |
| D-35 | 2 | 63 |
| D-36 | 0,6 | 84 |
| D-37 | 3 | 118 |
| D-38 | 4 | 366 |
| D-39 | 5 | 89 |

ES 2 598 230 T3

| | | |
|------|------|-----|
| D-40 | 18 | 499 |
| D-41 | 2 | 177 |
| D-42 | 0,84 | 246 |
| D-43 | 2 | 436 |
| D-44 | 0,82 | 27 |
| D-45 | 2 | 186 |
| D-46 | 2 | 97 |
| D-47 | 2 | 63 |
| D-48 | 3 | 251 |
| D-49 | 2 | 60 |
| D-50 | 2 | 211 |
| D-51 | 1 | 121 |
| D-52 | 1 | 134 |
| D-53 | 3 | 213 |
| D-54 | 4 | 81 |
| D-55 | 2 | 36 |
| D-56 | 2 | 73 |
| D-57 | 3 | 152 |
| D-58 | 2 | 217 |
| D-59 | 1 | 19 |
| D-60 | 8 | 546 |
| D-61 | 1 | 86 |
| D-62 | 3 | 205 |
| D-63 | 2 | 234 |
| D-64 | 2 | 198 |
| D-65 | 30 | 436 |
| D-66 | 2 | 110 |
| D-67 | 2 | 244 |
| D-68 | 4 | 42 |
| D-69 | 3 | 133 |
| D-70 | 5 | 490 |
| D-71 | 1 | 85 |
| D-73 | 24 | 324 |
| D-74 | 33 | 630 |
| D-75 | 33 | 335 |

ES 2 598 230 T3

| | | |
|-------|----|------|
| D-76 | 13 | 339 |
| D-77 | 28 | 303 |
| D-78 | 5 | 305 |
| D-79 | 1 | 170 |
| D-80 | 5 | 68 |
| D-81 | 4 | 84 |
| D-82 | 4 | 146 |
| D-83 | 4 | 219 |
| D-84 | 3 | 127 |
| D-85 | 7 | 115 |
| D-86 | 4 | 95 |
| D-87 | 7 | 233 |
| D-88 | 4 | 118 |
| D-89 | 5 | 52 |
| D-90 | 6 | 62 |
| D-91 | 4 | 109 |
| D-92 | 7 | 124 |
| D-93 | 7 | 266 |
| D-94 | 39 | 1825 |
| D-95 | 6 | 145 |
| D-96 | 6 | 151 |
| D-97 | 12 | 476 |
| D-98 | 10 | 199 |
| D-99 | 16 | 452 |
| D-100 | 16 | 347 |
| D-101 | 2 | 49 |
| D-103 | 28 | 470 |
| D-104 | 6 | 125 |
| D-105 | 3 | 46 |
| D-106 | 5 | 249 |
| D-107 | 9 | 82 |
| D-108 | 13 | 313 |
| D-110 | 6 | 64 |
| D-111 | 24 | 359 |
| D-112 | 17 | 323 |

ES 2 598 230 T3

| | | |
|-------|----|-----|
| D-113 | 13 | 57 |
| D-114 | 12 | 188 |
| D-116 | 16 | 129 |
| D-117 | 8 | 27 |
| D-118 | 17 | 404 |
| D-119 | 14 | 55 |
| D-120 | 9 | 108 |
| D-121 | 3 | 127 |
| D-122 | 6 | 198 |
| D-123 | 17 | 324 |
| D-124 | 7 | 228 |
| D-125 | 4 | 269 |
| D-126 | 8 | 142 |
| D-127 | 13 | 344 |
| D-128 | 8 | 157 |
| D-129 | 10 | 392 |
| D-130 | 16 | 384 |
| D-131 | 5 | 119 |
| D-132 | 26 | 184 |
| D-133 | 2 | 115 |
| D-134 | 21 | 333 |
| D-135 | 3 | 136 |
| D-136 | 5 | 228 |
| D-138 | 5 | 101 |
| D-139 | 7 | 374 |
| D-140 | 57 | 510 |
| D-141 | 3 | 64 |
| D-142 | 6 | 94 |
| D-143 | 6 | 77 |
| D-145 | 2 | 58 |
| D-146 | 4 | 66 |
| D-147 | 3 | 65 |
| D-148 | 43 | 420 |
| D-149 | 30 | 433 |
| D-150 | 20 | 177 |

ES 2 598 230 T3

| | | |
|-------|----|-----|
| D-151 | 10 | 467 |
| D-152 | 8 | 164 |
| D-153 | 17 | 67 |
| D-154 | 22 | 405 |
| D-155 | 10 | 209 |
| D-156 | 3 | 53 |
| D-157 | 5 | 65 |
| D-159 | 7 | 66 |
| D-160 | 29 | 658 |
| D-161 | 7 | |
| D-162 | 7 | |
| D-163 | 12 | |
| D-164 | 12 | |
| D-165 | 12 | |
| D-166 | 6 | |
| D-167 | 7 | |
| D-168 | 9 | |
| D-169 | 88 | |
| D-170 | 75 | |
| D-172 | 7 | |
| D-173 | 62 | |
| D-174 | 34 | |
| D-175 | 21 | |
| D-176 | 50 | |
| D-177 | 33 | |
| D-178 | 6 | |
| D-179 | 5 | |
| D-180 | 20 | |
| D-181 | 32 | |
| D-182 | 22 | |
| D-183 | 16 | |
| D-185 | 16 | |
| D-186 | 7 | |
| D-187 | 7 | |
| D-188 | 4 | 67 |

ES 2 598 230 T3

| | | |
|-------|----|-----|
| D-189 | 3 | 118 |
| D-190 | 8 | 153 |
| D-191 | 17 | 81 |
| D-192 | 4 | 134 |
| D-193 | 3 | 65 |
| D-194 | 3 | 106 |
| D-195 | 4 | 125 |
| D-196 | 19 | 292 |
| D-197 | 31 | 280 |
| D-198 | 3 | 203 |
| D-199 | 15 | 347 |
| D-200 | 46 | 566 |
| D-201 | 11 | 134 |
| D-202 | 16 | 413 |
| D-203 | 1 | 57 |
| D-204 | 2 | 69 |
| D-205 | 28 | 335 |
| D-206 | 13 | 351 |
| D-207 | 10 | 436 |
| D-208 | 8 | 308 |
| D-209 | 11 | 158 |
| D-210 | 7 | 370 |
| D-211 | 5 | 46 |
| D-212 | 5 | 79 |
| D-213 | 18 | 272 |
| D-214 | 1 | 72 |
| D-215 | 2 | 227 |
| D-216 | 1 | 59 |
| D-217 | 4 | 44 |
| D-218 | 5 | 80 |
| D-219 | 11 | 105 |
| D-220 | 7 | 64 |
| D-221 | 7 | 63 |
| D-222 | 10 | 42 |
| D-223 | 13 | 77 |

ES 2 598 230 T3

| | | |
|-------|----|-----|
| D-224 | 12 | 39 |
| D-225 | 16 | 66 |
| D-226 | 10 | 48 |
| D-227 | 17 | 47 |
| D-228 | 8 | 52 |
| D-229 | 12 | 65 |
| D-230 | 15 | 37 |
| D-231 | 22 | 46 |
| D-232 | 9 | 38 |
| D-233 | 17 | 45 |
| D-234 | 8 | 156 |
| D-235 | 17 | 226 |
| D-236 | 8 | 269 |
| D-237 | 18 | 161 |
| D-238 | 25 | 382 |
| D-239 | 3 | 55 |
| D-240 | 24 | 214 |

Tabla 7: Datos biológicos de los ejemplos E1-E E-349

| Núm. | CI ₅₀ mTOR [nM] | CI ₅₀ PI3K [nM] | CE ₅₀ BT474 [nM] | CE ₅₀ U87MG [nM] |
|------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| E-1 | 1,29 | 132,4 | 18,19 | 46,87 |
| E-2 | 2,18 | 237,3 | | 45,25 |
| E-3 | 2,24 | 275,8 | 14,67 | 47,13 |
| E-4 | 2,14 | 133,4 | 27,34 | 75,29 |
| E-5 | 2,15 | 78,8 | 27,46 | 49,43 |
| E-6 | 0,35 | 123,8 | | 24,89 |
| E-7 | 0,94 | 189,1 | 16,41 | 131,1 |
| E-8 | 7,52 | 1325 | | 84,01 |
| E-9 | 0,4 | 199,4 | 9,76 | 13,03 |
| E-10 | 2,49 | 49,06 | | 48,69 |
| E-11 | 0,94 | 124,8 | | 79,82 |
| E-12 | 3,42 | 65 | | 89,94 |
| E-13 | 3,79 | 154,1 | | 85,29 |
| E-14 | 1,02 | 352,7 | 16,58 | 58,69 |
| E-15 | 8,89 | 108,2 | | 64,15 |

ES 2 598 230 T3

| Núm. | CI ₅₀ mTOR [nM] | CI ₅₀ PI3K [nM] | CE ₅₀ BT474 [nM] | CE ₅₀ U87MG [nM] |
|------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| E-16 | 20,91 | 333,2 | | 124,9 |
| E-17 | 3,4 | 135,9 | | 96,53 |
| E-18 | 5,41 | 228,2 | | 42,04 |
| E-19 | 8,74 | 90,45 | 30,32 | 30,31 |
| E-20 | 4,5 | 100,6 | | 55,29 |
| E-21 | 6,99 | 374,3 | | 77,58 |
| E-22 | 56,51 | 509,7 | | 224,9 |
| E-23 | 2,5 | 63,59 | | 42,97 |
| E-24 | 6,2 | 93,52 | | 57,8 |
| E-25 | 5,9 | 76,79 | | 57,33 |
| E-26 | 32,11 | 497,6 | | 338,1 |
| E-27 | 1,99 | 58,28 | | 148,9 |
| E-28 | 3,94 | 65,6 | | 229,1 |
| E-29 | 3,14 | 65,05 | | 69,6 |
| E-30 | 42,96 | 420,1 | | 186,1 |
| E-31 | 29,7 | 432,9 | | 243,6 |
| E-32 | 19,76 | 176,5 | | 231,5 |
| E-33 | 18,68 | 467,3 | | 202,3 |
| E-34 | 7,85 | 163,5 | | 174 |
| E-35 | 16,87 | 67,44 | | 134,5 |
| E-36 | 22,18 | 405,2 | | 254,8 |
| E-37 | 9,65 | 208,8 | | 117,2 |
| E-38 | 2,8 | 52,89 | | 137,2 |
| E-39 | 4,57 | 65,32 | | 75,62 |
| E-40 | 40,09 | 513,8 | | 373 |
| E-41 | 6,99 | 66 | | 77,98 |
| E-42 | 29,33 | 658 | | 247,8 |
| E-43 | 4,52 | 501,7 | | 206,6 |
| E-44 | 11,35 | 232,2 | | 199,7 |
| E-45 | 10,2 | 96,86 | | 448 |
| E-46 | 11,86 | 104,2 | | 186,1 |
| E-47 | 12,48 | 146,4 | | 192,2 |
| E-48 | 6,34 | 100,3 | | 159,6 |
| E-49 | 6,64 | 74,54 | | 1063 |

ES 2 598 230 T3

| Núm. | CI ₅₀ mTOR [nM] | CI ₅₀ PI3K [nM] | CE ₅₀ BT474 [nM] | CE ₅₀ U87MG [nM] |
|------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| E-50 | 8,86 | 156,9 | | 148,6 |
| E-51 | 88,48 | 205,4 | | |
| E-52 | 75,07 | 578,1 | | |
| E-53 | 51,12 | 460,3 | | 794,7 |
| E-54 | 7,24 | 165 | | 514,6 |
| E-55 | 61,95 | 148,4 | | |
| E-56 | 33,76 | 357 | | 451,6 |
| E-57 | 20,94 | 279,5 | | 201,5 |
| E-58 | 50,49 | 253,2 | | 449,6 |
| E-59 | 33,19 | 294,4 | | 481 |
| E-60 | 6,43 | 69,38 | | 124,3 |
| E-61 | 4,84 | 102,7 | | 243,5 |
| E-62 | 19,5 | 246,1 | | 268,7 |
| E-63 | 32,4 | 342,9 | | 352,9 |
| E-64 | 21,85 | 118,4 | | 225,6 |
| E-65 | 15,76 | 88 | | 444,4 |
| E-66 | 53,75 | 661,6 | | 715,5 |
| E-67 | 15,89 | 3052 | | 3296 |
| E-68 | 6,82 | 411,5 | | 151 |
| E-69 | 4,95 | 415,3 | | 531,5 |
| E-70 | 1,18 | 136,6 | 28,55 | 74,86 |
| E-71 | 1,09 | 99,86 | | 35,36 |
| E-72 | 0,46 | 66,47 | | 102,1 |
| E-73 | 0,8 | 88,29 | | 242,9 |
| E-74 | 0,27 | 53,88 | | 102 |
| E-75 | 12,36 | 274,8 | | 299,4 |
| E-76 | 1,78 | 232,8 | | 100,2 |
| E-77 | 2,87 | 129,2 | | 115,6 |
| E-78 | 3,38 | 232 | | 167,2 |
| E-79 | 1,37 | 49,97 | | 77,94 |
| E-80 | 2,64 | 48,19 | | 112,8 |
| E-81 | 0,36 | 39,47 | | 34,32 |
| E-82 | 3,59 | 81,71 | | 107,8 |
| E-83 | 6 | 465,5 | | 64,41 |

ES 2 598 230 T3

| Núm. | CI ₅₀ mTOR [nM] | CI ₅₀ PI3K [nM] | CE ₅₀ BT474 [nM] | CE ₅₀ U87MG [nM] |
|-------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| E-84 | 3,8 | 113,4 | | 68,43 |
| E-85 | 4,4 | 56,4 | | 280,3 |
| E-86 | 1,52 | 147 | | 90,18 |
| E-87 | 3,64 | 78,85 | | 146,9 |
| E-88 | 1,57 | 84,39 | | 47,65 |
| E-89 | 4,84 | 307 | | 222 |
| E-90 | 2,69 | 52,47 | | 164,9 |
| E-91 | 3,43 | 178,6 | | 132,4 |
| E-92 | 2,79 | 59,45 | | 122,6 |
| E-93 | 1,82 | 106,9 | | 152 |
| E-94 | 2,42 | 145,6 | | 119,3 |
| E-95 | 12,84 | 173,1 | | 267,4 |
| E-96 | 10,41 | 199,8 | | 124,8 |
| E-97 | 14,54 | 366,8 | | 289,8 |
| E-98 | 1,41 | 160,2 | | 121,1 |
| E-99 | 11,05 | 190,5 | | 270,3 |
| E-101 | 1,78 | 114,6 | | 81,85 |
| E-102 | 7,8 | 289,2 | | 108,8 |
| E-103 | 11,54 | 232,1 | | 209,8 |
| E-104 | 3,23 | 71,94 | | 104,3 |
| E-105 | 2,87 | 51,68 | | 144,6 |
| E-106 | 0,92 | 36,82 | | 44,26 |
| E-107 | 2,48 | 62,89 | | 117 |
| E-108 | 2,68 | 71,52 | | 143,1 |
| E-109 | 9,66 | 259 | | 82,8 |
| E-110 | 3,5 | 82,31 | | 140,6 |
| E-111 | 5,98 | 31,84 | | 266,8 |
| E-112 | 15,32 | 248,6 | | 336,2 |
| E-113 | 4,51 | 413,5 | | 356,4 |
| E-114 | 1,23 | 90,69 | | 47,43 |
| E-115 | 1,83 | 153,6 | | 152,9 |
| E-116 | 6,82 | 110 | | 18,58 |
| E-117 | 11,03 | 73,48 | | 26,69 |
| E-118 | 5,09 | 67,85 | | 30,89 |

ES 2 598 230 T3

| Núm. | CI ₅₀ mTOR [nM] | CI ₅₀ PI3K [nM] | CE ₅₀ BT474 [nM] | CE ₅₀ U87MG [nM] |
|-------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| E-119 | 10,94 | 281,1 | | 44,96 |
| E-120 | 73,02 | 349,3 | | |
| E-121 | 3,43 | 63,89 | | 53,62 |
| E-122 | 5,86 | 62,81 | | 55,69 |
| E-123 | 6,62 | 46,61 | | 114,5 |
| E-124 | 8,91 | 53,3 | | 141 |
| E-125 | 28,7 | 160,8 | | 101,2 |
| E-126 | 24,16 | 194,7 | | 88,96 |
| E-127 | 11,91 | 158,3 | | 67,76 |
| E-128 | 13,88 | 37,16 | | 55,15 |
| E-129 | 27,44 | 237,1 | | 86,45 |
| E-130 | 14,3 | 69,07 | | 33,32 |
| E-131 | 17,09 | 158,3 | | 82,7 |
| E-132 | 9,55 | 45,55 | | 69,67 |
| E-133 | 6,85 | 77,85 | | 43,11 |
| E-134 | 4,16 | 44,88 | | 34,75 |
| E-135 | 16,74 | 149,1 | | 59,12 |
| E-139 | 3,15 | 160,2 | | 74,2 |
| E-140 | 0,99 | 198,5 | 13,72 | 39,16 |
| E-141 | 1,69 | 259,8 | | 33,14 |
| E-142 | 1,5 | 107,4 | 16,14 | 18,79 |
| E-143 | 1,15 | 126,7 | 22,39 | |
| E-144 | 2,98 | 169,2 | 17,58 | |
| E-145 | 5,45 | 358,3 | 48,31 | |
| E-146 | 0,73 | 45,78 | 11,91 | |
| E-147 | 0,54 | 55,7 | 13,79 | |
| E-148 | 1,36 | 70,64 | 33,5 | |
| E-149 | 0,89 | 85,79 | 32,81 | |
| E-150 | 1,75 | 120,1 | 20,22 | |
| E-152 | 0,88 | 67,85 | 17,75 | |
| E-153 | 0,89 | 212,7 | 14,25 | |
| E-154 | 0,7 | 30,2 | 18,68 | |
| E-155 | 0,71 | 15,47 | 23,72 | |
| E-156 | 0,51 | 18,28 | 12,09 | |

ES 2 598 230 T3

| Núm. | CI ₅₀ mTOR [nM] | CI ₅₀ PI3K [nM] | CE ₅₀ BT474 [nM] | CE ₅₀ U87MG [nM] |
|-------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| E-157 | 0,59 | 37,51 | 18,28 | |
| E-158 | 2,22 | 122,3 | 22,58 | |
| E-159 | 0,53 | 25,82 | 19,68 | |
| E-160 | 1,88 | 114,7 | 114 | |
| E-161 | 13,63 | 924,7 | 236,6 | |
| E-162 | 10,4 | 539,9 | 208,4 | |
| E-163 | 1,71 | 50,82 | | |
| E-164 | 2,22 | 154,2 | 22,17 | |
| E-165 | 1,47 | 178,3 | 18,59 | |
| E-166 | 2,49 | 153,8 | 28,84 | |
| E-167 | 21,06 | 156,8 | | |
| E-168 | 66,44 | 373,2 | | |
| E-169 | 6,8 | 69,98 | | |
| E-170 | 1,56 | 96,52 | 25,69 | |
| E-171 | 23,12 | 358,1 | | |
| E-172 | 2,11 | 268,3 | 32,11 | |
| E-173 | 8,6 | 163,9 | 39,71 | |
| E-174 | 18,75 | 164,7 | 141,5 | |
| E-175 | 17,16 | 163,3 | 575,9 | |
| E-176 | 39,16 | 490,6 | | |
| E-177 | 4,63 | 337,4 | 57,04 | |
| E-178 | 5,19 | 335 | 47,1 | |
| E-179 | 3,11 | 275,9 | 28,72 | |
| E-180 | 5,43 | 357,4 | 67,05 | |
| E-181 | 8,83 | 275,3 | 93,82 | |
| E-182 | 2,44 | 246,7 | 54,51 | |
| E-183 | 4,7 | 308,1 | 104,2 | |
| E-184 | 2,81 | 399,4 | 39,78 | |
| E-185 | 3,43 | 201,5 | 25,91 | |
| E-186 | 0,68 | 325,3 | 22,36 | |
| E-187 | 1,93 | 161,5 | 29,84 | |
| E-188 | 4,69 | 355,6 | 77,53 | |
| E-189 | 1,6 | 186,4 | 44,78 | |
| E-190 | 19,97 | 175,4 | 82,41 | |

ES 2 598 230 T3

| Núm. | CI ₅₀ mTOR [nM] | CI ₅₀ PI3K [nM] | CE ₅₀ BT474 [nM] | CE ₅₀ U87MG [nM] |
|-------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| E-191 | 5,16 | 141,5 | 45,04 | |
| E-192 | 2,86 | 333,7 | 52,68 | |
| E-193 | 276,6 | 183,8 | | |
| E-194 | 0,87 | 129,3 | 25,06 | |
| E-195 | 1,99 | 20,33 | | |
| E-196 | 5,28 | 234,7 | 45,59 | |
| E-197 | 3,78 | 122,8 | 16,37 | |
| E-198 | 1,4 | 90,89 | 9,84 | |
| E-199 | 1,34 | 74,6 | 9,81 | |
| E-200 | 1,11 | 58,79 | 9,82 | |
| E-201 | 1,62 | 98,1 | 9,77 | |
| E-202 | 2,27 | 85,82 | 14,19 | |
| E-203 | 3,29 | 95,16 | 14,93 | |
| E-204 | 3,92 | 138,2 | 54,62 | |
| E-205 | 0,59 | 48,89 | 20,15 | |
| E-206 | 1,38 | 71,77 | 12,14 | |
| E-207 | 2,51 | 581,2 | 58,69 | |
| E-208 | 2,87 | 175,6 | 40,36 | |
| E-209 | 5,71 | 545,6 | 80,73 | |
| E-210 | 2,84 | 388,1 | 59,39 | |
| E-211 | 3,58 | 472,3 | 96,74 | |
| E-212 | 2,3 | 645 | 72,36 | |
| E-213 | 1,51 | 465,1 | 55,13 | |
| E-214 | 3,49 | 599,9 | 84,08 | |
| E-215 | 1,96 | 423,3 | 48 | |
| E-216 | 2,14 | 465,9 | 38,33 | |
| E-217 | 7,56 | 326,6 | 47,96 | |
| E-218 | 4,69 | 361,8 | 57,39 | |
| E-219 | 3,2 | 163 | 37,33 | |
| E-220 | 4,33 | 292,6 | 33,86 | |
| E-221 | 2,21 | 212,8 | 33,7 | |
| E-222 | 21,17 | 530,1 | | |
| E-223 | 9,33 | 157 | 66,44 | |
| E-224 | 55,47 | 401,8 | | |

ES 2 598 230 T3

| Núm. | CI ₅₀ mTOR [nM] | CI ₅₀ PI3K [nM] | CE ₅₀ BT474 [nM] | CE ₅₀ U87MG [nM] |
|-------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| E-225 | 14,07 | 223,7 | | |
| E-226 | 14,41 | 195,6 | | |
| E-227 | 13,28 | 267,2 | | |
| E-228 | 27,93 | 356,5 | | |
| E-229 | 8,85 | 173,8 | 48,64 | |
| E-230 | 2,72 | 278,9 | 45,26 | |
| E-231 | 13,62 | 184,7 | | |
| E-232 | 11,52 | 142,4 | | |
| E-233 | 1 | 89,79 | 23,04 | |
| E-234 | 0,67 | 263,2 | 21,66 | |
| E-235 | 1,24 | 178,2 | 19,16 | |
| E-236 | 0,64 | 141,3 | 18,75 | |
| E-237 | 0,96 | 120,7 | 20,61 | |
| E-238 | 0,07 | 174,6 | 19,07 | |
| E-239 | 0,26 | 46,18 | 15,16 | |
| E-240 | 0,29 | 115,4 | 16,84 | |
| E-241 | 0,25 | 91,52 | 16,6 | |
| E-242 | 0,2 | 120,1 | 18,37 | |
| E-243 | 0,73 | 109,7 | 29,82 | |
| E-245 | 0,47 | 288,2 | 21,05 | |
| E-246 | 1,13 | 81,31 | 61,41 | |
| E-247 | 0,8 | 95,37 | 19,59 | |
| E-248 | 1,18 | 50,79 | 56,1 | |
| E-249 | 1,75 | 60,47 | 22,83 | |
| E-250 | 4,36 | 92,16 | 37,88 | |
| E-251 | 7,99 | 90,72 | 588,1 | |
| E-252 | 0,57 | 48,24 | 15,22 | |
| E-253 | 1,47 | 30,6 | 64,56 | |
| E-254 | 0,97 | 31,55 | 16,6 | |
| E-255 | 0,46 | 4,83 | 43,05 | |
| E-256 | 0,67 | 22,96 | 27,94 | |
| E-257 | 2,7 | 58,26 | 43,95 | |
| E-258 | 1,55 | 110,2 | 13,1 | |
| E-259 | 1,61 | 209,2 | 13,93 | |

ES 2 598 230 T3

| Núm. | CI ₅₀ mTOR [nM] | CI ₅₀ PI3K [nM] | CE ₅₀ BT474 [nM] | CE ₅₀ U87MG [nM] |
|-------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| E-260 | 0,81 | 63,84 | 22,95 | |
| E-261 | 1,46 | 44,34 | 11,44 | |
| E-262 | 1,63 | 133,7 | 18,79 | |
| E-263 | 2,09 | 204,4 | 22,85 | |
| E-264 | 1,39 | 61,64 | 32,3 | |
| E-265 | 1,64 | 205,6 | 24,34 | |
| E-266 | 11,46 | 560,2 | 273,2 | |
| E-267 | 9,26 | 420,9 | 168,9 | |
| E-268 | 10,44 | 242,1 | 437,7 | |
| E-269 | 15,21 | 251,8 | 59,7 | |
| E-270 | 13,23 | 328,4 | 213 | |
| E-271 | 2,75 | 113,1 | 10,3 | |
| E-272 | 24,53 | 475,3 | 107 | |
| E-273 | 4,24 | 119,3 | 14,14 | |
| E-274 | 39,77 | 444,9 | | |
| E-275 | 3,07 | 140,8 | 15,5 | |
| E-280 | 16,96 | 153,4 | 36,65 | |
| E-281 | 144,8 | 679 | | |
| E-282 | 3,83 | 173,4 | 8,61 | |
| E-283 | 40,26 | 446,5 | | |
| E-284 | 8,45 | 180,8 | 77,83 | |
| E-285 | 13,91 | 646,9 | 12,42 | |
| E-286 | 6,76 | 526,7 | 29,35 | |
| E-287 | 9,81 | 288,4 | 523 | |
| E-288 | 3,8 | 342,9 | 115,5 | |
| E-289 | 5,54 | 297,9 | 71,42 | |
| E-290 | 1,51 | 200,4 | 14,86 | |
| E-291 | 2,7 | 219,8 | 18,17 | |
| E-292 | 1,26 | 212 | 20,26 | |
| E-293 | 1,53 | 168,1 | 31,3 | |
| E-294 | 0,68 | 137,2 | 11,15 | |
| E-295 | 1,09 | 109,4 | 15,1 | |
| E-296 | 1,56 | 121,5 | 18,51 | |
| E-297 | 0,21 | 208,16 | | |

ES 2 598 230 T3

| Núm. | CI₅₀ mTOR [nM] | CI₅₀ PI3K [nM] | CE₅₀ BT474 [nM] | CE₅₀ U87MG [nM] |
|-------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| E-298 | 0,56 | 187 | | |
| E-299 | 0,58 | 159,65 | | |
| E-300 | 0,49 | 783,3 | | |
| E-301 | 0,28 | 106,03 | | |
| E-302 | 1,66 | 112,89 | | |
| E-303 | 2,11 | 144,41 | | |
| E-304 | 1,26 | 108,17 | | |
| E-305 | 0,68 | 110,06 | | |
| E-306 | 1,01 | 108,46 | | |
| E-307 | 0,45 | 192,99 | | |
| E-308 | 0,32 | 63,43 | | |
| E-309 | 0,56 | 239,33 | | |
| E-310 | 0,76 | 86,05 | | |
| E-311 | 0,52 | 69,07 | | |
| E-312 | 0,39 | 110,31 | | |
| E-313 | 0,92 | 121,81 | | |
| E-314 | 1,68 | 76,12 | | |
| E-315 | 1,5 | 126,66 | | |
| E-316 | 1,29 | 57,12 | | |
| E-317 | 2,23 | 92,8 | | |
| E-318 | 1,28 | 107,46 | | |
| E-319 | 9,74 | 359,57 | | |
| E-320 | 5,95 | 1301,49 | | |
| E-321 | 8,92 | 412,25 | | |
| E-322 | 6,48 | 390,88 | | |
| E-323 | 9,67 | 841,74 | | |
| E-324 | 13,61 | 935,07 | | |
| E-325 | 67,77 | 1175,43 | | |
| E-326 | 11,42 | 367,08 | | |
| E-327 | 7,08 | 1356,31 | | |
| E-328 | 25,52 | 585,88 | | |
| E-329 | 4,43 | 237,84 | | |
| E-330 | 32,58 | 600,97 | | |
| E-331 | 5 | 150,52 | | |

ES 2 598 230 T3

| Núm. | CI ₅₀ mTOR [nM] | CI ₅₀ PI3K [nM] | CE ₅₀ BT474 [nM] | CE ₅₀ U87MG [nM] |
|-------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| E-332 | 26,53 | 655,45 | | |
| E-333 | 9,74 | 599,13 | | |
| E-334 | 6,07 | 966 | | |
| E-335 | 10,6 | 2212,26 | | |
| E-336 | 5,21 | 773,45 | | |
| E-337 | 10,07 | 862,37 | | |
| E-338 | 4,85 | 634,33 | | |
| E-339 | 7,04 | 330,81 | | |
| E-340 | 5,86 | 364,04 | | |
| E-341 | 4,36 | 281,99 | | |
| E-342 | 0,66 | 137,31 | | |
| E-343 | 5,62 | 148,58 | | |
| E-344 | 2,84 | 149,4 | | |
| E-345 | 1,15 | 109,07 | | |
| E-346 | 0,45 | 167,33 | | |
| E-347 | 3,42 | 205,14 | | |
| E-348 | 5,46 | 143,82 | | |
| E-349 | 1,03 | 175,45 | | |

Método analítico 1

HPLC: Agilent 1100 Series

MS: Agilent LC/MSD SL

5 columna: Phenomenex, Mercury Gemini C18, 3 µm, 2,0 x 20 mm,

Pieza número 00M-4439-B0-CE

Disolvente A: NH₄HCO₃ 5 mM/NH₃ 20 mM

B: acetonitrilo de calidad HPLC

Detección: MS: positiva y negativa

10 intervalo de masas: 120 - 700 m/z

fragmentador: 70

ganancia EMV: 1

umbral: 0,25

UV: 315 nm

15 ancho de banda: 170 nm

Referencia: apagado

intervalo: 210 - 400 nm

ES 2 598 230 T3

| | | |
|---|--------------------------------------|--|
| | escalón de intervalo: | 2,00 nm |
| | anchura de pico: | < 0,01 min |
| | rendija: | 2 nm |
| | inyección: | 5 µl |
| 5 | Flujo: | 1,00 ml/min |
| | temperatura de la columna: | 40°C |
| | gradiente: | 0,00 min B al 5% |
| | | 0,00 – 2,50 min B al 5% -> 95% |
| | | 2,50 – 2,80 min B al 95% |
| 10 | | 2,81 – 3,10 min B al 95% -> 5% |
| Método analítico 2 | | |
| | Instrumento: | Agilent 1100-SL: incl. ELSD/DAD/MSD |
| | Cromatografía: | |
| | Columna: | Phenomenex Gemini [□] C18, 50 x 2,0 mm, 3 □ |
| 15 | Método "Ácido" | |
| | Eluyente A: | ácido fórmico en acetonitrilo al 0,1% |
| | Eluyente B: | ácido fórmico en agua al 0,1% |
| | Programa de gradiente lineal: | t ₀ = A al 2%, t _{3,5min} = A al 98%, t _{6min} = A al 98% |
| | Flujo: | 1 ml/min |
| 20 | Temperatura del horno de la columna: | 35°C |
| Método "Base" | | |
| | Eluyente A: | amoniaco 10 mM en acetonitrilo |
| | Eluyente B: | amoniaco 10 mM en agua |
| | Programa de gradiente lineal: | t ₀ = A al 2%, t _{3,5min} = A al 98%, t _{6min} = A al 98% |
| 25 | Flujo: | 1 ml/min |
| | Temperatura del horno de la columna: | 35°C |
| Detector de Dispersión de Luz Evaporativa (ELSD): | | |
| | Instrumento: | Polymer Laboratories PL-ELS 2100 |
| | Flujo de gas de nebulización: | 1,1 l/min N ₂ |
| 30 | Temp. de nebulización: | 50°C |
| | Temp. de evaporación: | 80°C |
| | Lámpara: | LED Azul de 480 nm |
| Detector de matriz de diodos (DAD): | | |
| | Instrumento: | Agilent G1316A |
| 35 | Longitud de onda para la muestra: | 220-320 nm |
| | Longitud de onda de referencia: | apagado |
| Espectroscopía de masas (MSD): | | |

Instrumento: Agilent LC/MSD-SL
 Ionización: ESI (positiva y negativa)
 Intervalo de masas: 100-800

Abreviaturas utilizadas

| | | | |
|-------|--|----------------|--------------------------------------|
| ACN | acetonitrilo | min | minuto(s) |
| bu | butilo | ml | mililitro |
| CDI | carbonildiimidazol | MS | espectrometría de masas |
| d | día(s) | N | normal |
| DC | cromatografía de capa fina. | NIS | <i>N</i> -yodosuccinimida |
| DCM | diclorometano | NMP | <i>N</i> -metilpirrolidinona |
| DIPEA | diisopropiletilamina | RMN | espectroscopía de resonancia nuclear |
| DME | dimetiléter | NP | fase normal |
| DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamida | ppm | partes por millón |
| DMSO | dimetilsulfóxido | R _f | factor de retención |
| eq. | equivalente | RP | fase inversa |
| EtOH | etanol | prep. | preparativa |
| h | hora(s) | TA | temperatura ambiente |
| HPLC | cromatografía líquida de alta resolución | <i>terc.</i> | terciario |
| LC | cromatografía líquida | t _R | tiempo de retención |
| M | molar | THF | tetrahidrofurano |
| MeOH | metanol | TMS | tetrametilsilanilo |
| Int. | Compuesto Intermedio | PI3Ka | PI3Kalfa o PI3Kβ |
| LDA | diisopropilamina de litio | DIA | Diisopropilamina |
| PE | Éter de petróleo | | |

5

Los siguientes ejemplos describen la actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la invención, sin restringir la invención a estos Ejemplos. Todos los valores de CE₅₀ y CI₅₀ mencionados en este documento se indican en nM (nanomoles).

Ensayo de actividad de la cinasa mTOR

10 (Estado de fosforilación del sustrato mTOR 4E-BP1; TR-FRET)

El ensayo mTOR descrito en este documento provee valores de CI₅₀ que indican que la actividad de los compuestos inhibe la actividad de mTOR. Se espera que la inhibición de mTOR sea indicativa de actividad en el tratamiento de enfermedades de proliferación celular excesiva o anómala, como el cáncer.

Principio del ensayo:

15 El ensayo TR-FRET de la cinasa mTOR utiliza un sustrato de proteína fisiológicamente relevante para mTOR (4E-BP1, marcado con un fluoróforo aceptor (proteína fluorescente verde) y emparejado con un correspondiente anticuerpo fosfo-específico marcado con Tb.

El ensayo propiamente dicho puede dividirse en dos fases: la fase de reacción y la fase de detección. En la fase de reacción, todos los componentes requeridos para la reacción de la cinasa se añaden al pocillo, incluyendo el

- 5 sustrato de proteína marcado. La reacción se deja en incubación durante 60 minutos. Después de la reacción, se añade EDTA para detener la reacción de la cinasa, y se añade anticuerpo marcado con terbio para unir el producto fosforilado. Debido a que el quelato de terbio es estable en las concentraciones de EDTA utilizadas para detener un ensayo de cinasa, el anticuerpo y el EDTA pueden pre-mezclarse antes de la adición para minimizar las etapas de introducción con pipeta. La unión del anticuerpo marcado con terbio al producto fosforilado marcado con fluoróforo pone al terbio y GFP en proximidad, lo que genera un aumento en TR-FRET. En presencia de un inhibidor, la formación de
- producto fosforilado se reduce, y el valor de TR-FRET aumenta.
- Materiales:
- 10 -sustrato GFP-4E-BP1; Invitrogen, nº de pedido PV4759
- Kit de anticuerpo Tb-anti-p4E-BP1 (pThr46) Lanthascreen; Invitrogen, nº de pedido PV4758
- cinasa FRAP1 (mTOR); Invitrogen, nº de pedido PV4753
- ATP 10mM
- tampón de ensayo 5x (HEPES 250mM pH7,5, polisorbato 20 al 0,05%, EGTA 5mM, MnCl₂ 50mM)
- 15 -EDTA 500mM
- Determinación de los valores de CI₅₀ para los compuestos de ensayo:
- Condiciones de reacción de la cinasa
- GFP-4E-BP1 400 nM, ATP 8 µM, ~150 ng/mL mTOR, HEPES 50 mM
- pH 7,5, polisorbato 20 al 0,01%, EGTA 1 mM, MnCl₂ 10 mM y cantidades variables de los compuestos de ensayo.
- 20 Preparación de reactivos
- Nota:* Descongelar y mantener mTOR, el sustrato, el ATP y el anticuerpo en hielo antes de realizar las diluciones de trabajo. Las diluciones de trabajo de estos componentes pueden mantenerse a temperatura ambiente durante cortos periodos de tiempo el día de uso.
- 25 1. Añadir 2 ml de tampón de ensayo 5X a 8 ml de agua para preparar 10 ml de tampón de ensayo 1X, donde la concentración del tampón de ensayo 1X es HEPES 50 mM pH 7,5, Polisorbato 20 al 0,01%, EGTA 1 mM y MnCl₂ 10 mM.
2. Preparar solución de anticuerpo/EDTA añadiendo primero 2,75 µl de anticuerpo Tb-anti p4E-BP1 a 2397 µl de tampón de dilución de TR-FRET LanthaScreen™. Después, añadir 100 µl de EDTA 0,5 M.
- 30 3. Preparar solución de sustrato/enzima 4X añadiendo primero 72 µl de GFP-4E-BP1 (22 µM) a 926 µl de tampón de ensayo 1X. Después, añadir 1,6 µl de mTOR (0,45 mg/ml).
4. Preparar solución de ATP añadiendo 3,2 µl de ATP 10 mM a 1997 µl de tampón de ensayo 1X.
- Dilución seriada de inhibidores (curva de 16 puntos)
- Los inhibidores se diluyen en serie en DMSO, luego se diluyen hasta una concentración de trabajo 4X con tampón de ensayo 1X.
- 35 1. Dispensar 40 µl de DMSO a dos columnas adyacentes de una placa de 96 pocillos por compuesto (por ejemplo, columnas 1 y 2).
2. Añadir 10 µl de solución madre de inhibidor (10 mM) al primer pocillo de la primera columna (A1) y mezclar.
3. Retirar 10 µl de A1 y transferirlos al pocillo adyacentes en la siguiente columna (B1) y mezclar.
4. Retirar 10 µl de B1 y transferirlos al siguiente pocillo en la primera columna (B2) y mezclar.
- 40 5. Repetir este patrón de dilución hasta el pocillo H1 y dejar el último pocillo (H2) como DMSO sólo.
6. Retirar 4 µl de compuestos diluidos y añadirlos a 96 µl de tampón de ensayo 1X en una placa de 96 pocillos para realizar diluciones de compuesto 4X.

Reacción de cinasa

1. Añadir 2,5 µl de diluciones de compuesto 4X a una placa de 384 pocillos.
2. Añadir 2,5 µl de solución 4X de enzima/sustrato.
4. Preincubar durante 30 min. a TA (agitador).
- 5 5. Añadir 5 µl de solución de ATP a todos los pocillos para iniciar las reacciones.
6. Agitar la placa de ensayo en un agitador de placas durante 30 segundos.
7. Incubar la placa de ensayo durante una hora a temperatura ambiente (20–25°C).

Etapa de terminación y detección de fluorescencia

1. Añadir 10 µl de Solución de Anticuerpo/EDTA a cada pocillo en las columnas 1-9.
- 10 2. Agitar la placa de ensayo en un agitador de placas durante 30 segundos.
3. Incubar la placa de ensayo durante una hora a temperatura ambiente (20–25°C).
4. Medir las señales de emisión de GFP (FRET) y terbio (referencia) en un lector de fluorescencia de placas (por ejemplo, Perkin Elmer Envision).

Análisis de los datos

- 15 1. Calcular la relación de emisión para cada muestra dividiendo la señal de GFP (FRET) por la señal de terbio (referencia).
2. Representar la concentración de cada compuesto frente a la relación de emisión. Determinar la concentración de compuesto requerida para alcanzar 50% de la señal máxima (CI₅₀). La determinación de los valores de CI₅₀ puede obtenerse por ajuste de curvas (respuesta a la dosis sigmoidea, pendiente variable) usando el software Prism de GraphPad).
- 20

Inhibición de fosforilación PIP-2 inducida por PI3Kalfa

- El ensayo de PI3Kalfa descrito en este documento provee valores de CI₅₀ que indican que la actividad de los compuestos inhibe la actividad de la alfacinasa PI3. Se espera que la inhibición de la cinasa PI3 sea indicativa de actividad para tratar enfermedades de proliferación celular excesiva o anómala, como el cáncer. Véase también J. A. Engelman, *Nature Reviews Cancer*, 2009, 9, 550-562; A. Carnero, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2009, 18, 1265-1277 y P. Liu et al., *Nature Reviews Drug Discovery*, 2009, 8, 627-64.

Tipo de método: Ensayo de unión de filtro

1. Materiales

- 30 Tampón de ensayo: HEPES 40 mM pH 7,5 SIGMA H-3375

NaCl 100 mM Merck 1.064.041.000

EGTA 1 mM SIGMA E-4378

β-Glicerofosfato 1 mM SIGMA G-6253

MgCl₂ 7 mM Merck 58.331.000

- 35 DTT 1 mM SIGMA D-0632

(BSA al 0,1% solamente durante la preparación de Lipidmix después de la ultrasonicación)

Mezcla de fosfolípidos (= sustrato) de Avanti Polar Lipids (#790770):

Fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (# 840046) 3,665%

Fosfatidiletanolamina (# 83022) 39,26%

- 40 Fosfatidilserina (# 830032) 36,66%

Esfingomielina (# 860062) 3,665%

ES 2 598 230 T3

Fosfatidilcolina (# 830053) 16,75%

Por alícuota de lípido (16,6mg): 26 ml tampón de ensayo + 520 µl BSA (5%)

5 La PI3 cinasa alfa se expresa en células de insectos SF9, coinfectadas con virus que codifican p85alfa y His-p110alfa, purificados por afinidad hacia Ni combinada con cromatografía de intercambio aniónico). Se vierten alícuotas en cantidades deseadas y se conserva a -80°C. Concentración de ensayo final 25ng/pocillo

Se sintetizó fosfotirosina PDGFRbeta-péptido H-CGG-pY-MDMSKDESVD-pY-VPMLDM-NH2 por Jerini Peptide Technologies (JPT) y se usó en una conc. final de 1,7 µM (stock 100µM se preparado en tampón de ensayo con DTT, se dividió en alícuotas de cantidades deseadas y se conservó a -80°C)

ATP frío (de Sigma; A-7699), solución stock 100µM en H2O, se usa a una concentración final de 1µM en el ensayo

10 [33P]-ATP, 370 MBq/ml de Amersham (#AH9968), se usa 0,5µCi/pocillo (10mCi/ml)

Placas transparentes de 96 pocillos de Greiner (# 655 162)

Placas de filtro: Perkin Elmer UniFilter GF/B # 6005177

Microscint 0 (de Perkin Elmer, #6013611)

2. Procedimiento de ensayo

15 Las vesículas de lípido que contienen sustrato se disuelven a una concentración de 0,637 mg de mezcla de lípido/ml tampón de ensayo (con BSA, recién añadido) en 50ml de Falcon -> se mantiene en hielo, seguido de ultrasonificación (pulso de 15 segundos seguidos por una pausa de 10 segundos, 4x).

20 Los compuestos se diluyen en serie en tampón de ensayo + DMSO al 6% y se añaden 10 µl de cada dilución por pocillo de una placa de 96 pocillos (los compuestos se ensayan por duplicado) y se mezclan con 30 µl de las vesículas de lípido que contienen PDGFR-Péptido (0,5 µM final) y PI3K alfa (25 ng/pocillo final). La mezcla luego se incubaba a temperatura ambiente durante 20 minutos. Posteriormente, se añaden 20 µl de tampón de ensayo que contiene 3 µM de ATP frío y 0,5 µCi/20 µl 33P-ATP. Las placas luego se incuban a temperatura ambiente durante 120 minutos (agitando con 300 rpm).

25 La mezcla de reacción se transfiere a placas de filtro que usan "filtermate harvester" de Packard: las placas de filtro se enjuagan con PBS, después la mezcla de reacción se filtra en la placa de filtro, se lava 5 veces con PBS y se deja secar durante 30-60 minutos a 50°C.

El fondo de la placa se sella con cinta adhesiva blanca Perkin Elmer y se añaden 25 µl/pocillo de Microscint0, la parte superior se cubre con cinta adhesiva transparente y se mide la placa con un Contador 1450 Microbeta de Wallac Trilux.

30 Como control positivo se usan los pocillos que contienen controles vehículo (DMSO al 1% en tampón de ensayo), que muestran la actividad de la cinasa sin inhibición (valores altos). Los pocillos que contienen tampón de ensayo en lugar de enzima se usan como control para actividad de fondo (valores bajos).

3. Evaluación

Se calculan los valores de CI_{50} usando el programa Smiley (basado en GrapPad Prism)

35 Ensayo de proliferación de PC3 El ensayo se basa en la medición del contenido de ADN celular a través de la unión de colorante fluorescente. Puesto que el contenido de ADN celular está altamente regulado, es estrechamente proporcional al número de células. El grado de proliferación se determina comparando el recuento de células para muestras tratadas con fármacos con controles sin tratar.

40 Se siembran células PC3 (línea celular de carcinoma de próstata humano) en placas de microtitulación, y se incuban durante una noche en medio de cultivo a 37 °C y 5% de CO₂. Se diluyen escalonadamente las sustancias de ensayo y se añaden a las células de manera que el volumen total es 200 µL por pocillo. Sirven como controles células a las que se añade diluyente, pero no sustancia. Después de un tiempo de incubación de 3 días, se reemplaza el medio por 100 µL/pocillo de solución de unión a colorante, y se incuban las células a 37 °C en la oscuridad, durante 60 minutos más. Para medir la fluorescencia, la excitación tiene lugar a una longitud de onda de 485 nm y la emisión se mide a 530 nm. Los valores de CE_{50} se calculan mediante el programa GraphPad Prism.

45 Ensayo AlamarBlue en células AN3 CA

El ensayo celular alamarBlue provee valores de CE_{50} indicativos de los efectos antiproliferativos o citotóxicos de los compuestos en la línea celular de cáncer de endometrio humano AN3 CA.

1. Descripción

5 AlamarBlue® está diseñado para proveer una rápida y sensible medición de la proliferación celular y la citotoxicidad en diversas líneas celulares humanas y animales. El ensayo se basa en la reducción de alamarBlue en el entorno reductor de células vivas (metabólicamente activas). En presencia de compuestos citotóxicos o antiproliferativos que han sido añadidos, cesa la actividad metabólica innata.

AlamarBlue es soluble y estable en medio de cultivo. Las mediciones se realizan con un fluorómetro, excitando a 530-560 nm y midiendo la emisión a 590 nm. Al reportar la reducción en porcentaje de alamarBlue monitoreando la fluorescencia, los datos se expresan como unidades de intensidad de emisión de fluorescencia como una función del tiempo de incubación.

10 2. Células y reactivos

células de cáncer de endometrio humano AN3 CA (ATCC HTB-111)

alamarBlue Serotec Ltd

PBS (sin Ca, Mg) Life Technologies, Gibco BRL (Cat. No. 4190-094)

Medio DMEM Lonza (Cat.No. BE-12-604F)

15 Suero de ternero fetal Life Technologies, Gibco BRL (Cat. No. 10270-106)

3. Equipamiento

placas de 96 pocillos, fondo plano (Falcon, N° de Cat.: 353072)

placas de 96 pocillos, forma en U (Costar, N° de Cat.: 3799)

Incubador de CO₂

20 Lector de microplacas, Spectramax Plus, Molecular Devices

4. Procedimiento típico

Día 0: Sembrar 3000 células AN3 CA (DMEM/FCS al 10%) en 180 μ l de medio en una placa de 96 pocillos con fondo plano (incluye blanco). Incubar las placas a 37°C en un incubador de CO₂ durante una noche.

25 Día 1: Diluir los compuestos a una concentración 100 μ M -> 1:5, 10 etapas de dilución, en placas de 96 pocillos.

Añadir 20 μ l por pocillo de cada dilución a las células (volumen total por pocillo 200 μ l);

conc. final de compuestos: 10 μ M -> 1:5; DMSO al 0,5%). Si es necesario, realizar diluciones adicionales.

30 Todas las concentraciones se ensayan por duplicado.

Controles: Células sin compuesto (+ 20 μ l de medio/DMSO).

Las células se incuban con compuestos durante 3 días.

Día 4: Añadir 25 μ l de solución alamarBlue a cada pocillo e incubar durante 5-8 horas a 37°C. Medir la fluorescencia excitando a 530-560 nm y midiendo la emisión a 590 nm.

35

5. Evaluación

Calcular el valor de CE₅₀ usando GraphPad Prism (Fifty).

El ensayo alamarBlue® se puede utilizar para medir la inhibición de mTOR como también de PI3Kalfa *in vitro*.

Ensayo CyQuant en células U87MG

40 El ensayo celular CyQuant provee valores de CE₅₀ indicativos de los efectos antiproliferativos o citotóxicos de glioblastoma humano U87MG.

1. Descripción

El ensayo se basa en la medición del contenido de ADN celular a través de la unión de colorante fluorescente. Puesto que el contenido de ADN celular está altamente regulado, es estrechamente proporcional al número de células. El grado de proliferación se determina comparando el recuento de células para muestras tratadas con fármacos con controles sin tratar. En el ensayo, se usa un colorante de unión al ADN junto con un reactivo de permeabilización de la membrana plasmática. El medio se aspira, se reemplaza con solución de colorante de unión, las células se incuban durante 30-60 min, y después se mide la fluorescencia (excitación a 485 nm, detección de emisión a 530 nm). Los datos se expresan como unidades de intensidad de emisión de fluorescencia en función del tiempo de incubación.

2. Células y reactivos

| | | |
|----|---------------------------------------|---|
| 10 | Células U-87MG | células de glioblastoma humano (ATCC HTB-14) |
| | Ensayo CyQuant NF PBS (sin Ca, Mg) | Invitrogen Cat.# C35006 Life Technologies, Gibco BRL (Cat. No. 4190-094) |
| | Medio RPMI1640 | Life Technologies, Gibco BRL (Cat. No. 61870-010) |
| | Suero de ternero fetal | Life Technologies, Gibco BRL (Cat. No. 10270-106) |

15 3. Equipamiento

placas de 96 pocillos, fondo plano (Falcon, N° de Cat.: 353072)

placas de 96 pocillos, forma en U (Costar, N° de Cat.: 3799)

Incubador de CO₂

Lector de microplacas, Wallac Victor

20 4. Procedimiento típico

Día 0: Sembrar 3000 células U-87MG (cultivadas en RPMI/FCS al 10%) en 150 μ l de medio en una placa de 96 pocillos, de fondo plano (incluir blanco con medio). Incubar las placas a 37°C en un incubador de CO₂ durante una noche.

25 Día 1: Diluir los compuestos a una concentración 80 μ M -> 1:5 en medio, 7 etapas de dilución, en placas de 96 pocillos.

Añadir 50 μ l por pocillo de cada dilución (volumen total por pocillo 200 μ l;

conc. final de compuestos: 20 μ M -> 1:5). Si es necesario, realizar diluciones adicionales.

Todas las concentraciones se ensayan por duplicado o triplicado.

Controles: Células sin compuesto (+ 50 μ l de medio + DMSO).

30 Las células se incuban con compuestos durante 3 días.

Día 4: Retirar el medio por aspiración y reemplazarlo por 100 μ l de solución de colorante de unión 1x (22 μ l de reactivo colorante CyQuant NF añadido a 11 ml de tampón HBSS 1x) . Cubrir la microplaca e incubar durante 30-60 min. para equilibrar la unión de colorante-ADN. Medir la intensidad de fluorescencia en el lector de microplacas (excitación a 485 nm, detección de emisión a 530 nm).

35 5. Evaluación

Calcular el valor de CE₅₀ usando GraphPad Prism (Fifty)

40 Las sustancias de la presente invención son inhibidores de la ruta de la PI3 cinasa, en particular de la serina/treonina cinasa mTOR y/o miembros de la familia de lípido cinasas Pi3K. En virtud de sus propiedades biológicas, los nuevos compuestos de la fórmula general (1) y sus isómeros y sus sales fisiológicamente toleradas son adecuados para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

45 Estas enfermedades incluyen, por ejemplo: infecciones víricas (por ejemplo VIH y sarcoma de Kaposi); enfermedades inflamatorias y autoinmunes (por ejemplo colitis, artritis, enfermedad de Alzheimer, glomerulonefritis y cicatrización de heridas); infecciones bacterianas, fúngicas y/o parasitarias; leucemias, linfomas y tumores sólidos; enfermedades de la piel (por ejemplo psoriasis); enfermedades óseas; enfermedades cardiovasculares (por ejemplo reestenosis e hipertrofia). Además, los compuestos son útiles para proteger las células proliferativas (por ejemplo células pilosas, células intestinales, células sanguíneas y células progenitoras) del daño al ADN causado por

irradiación, tratamientos con UV y/o tratamiento citostático (Davis y otros, 2001).

Por ejemplo, las siguientes enfermedades cancerosas se pueden tratar con compuestos de acuerdo con la invención, aunque sin limitarse a las mismas: tumores cerebrales tales como neurinoma del acústico, astrocitomas tales como astrocitomas piloides, astrocitoma fibrilar, astrocitoma protoplásmico, astrocitoma gemistocítico, astrocitoma anaplásico y glioblastomas, linfomas cerebrales, metástasis cerebrales, tumor hipofisario tal como prolactinoma, tumor productor de GH (hormona del crecimiento humana) y tumor productor de ACTH (hormona adenocorticotrófica), craneofaringiomas, meduloblastomas, meningiomas y oligodendrogliomas; tumores nerviosos (neoplasmas) tales como tumores del sistema nervioso vegetativo tales como neuroblastoma simpático, ganglioneuroma, paraganglioma (feocromocitoma y cromafinoma) y tumor del cuerpo carotídeo, tumores del sistema nervioso periférico tales como neuroma de amputación, neurofibroma, neurinoma (neurilemoma, schwannoma) y schwannoma maligno, así como tumores del sistema nervioso central tales como tumores cerebrales y de la médula espinal; cáncer intestinal tal como carcinoma rectal, carcinoma de colon, carcinoma anal, tumores del intestino delgado y tumores duodenales; tumores de párpado tales como basalioma o carcinoma de células basales; cáncer de la glándula pancreática o carcinoma pancreático; cáncer de vejiga o carcinoma de vejiga; cáncer de pulmón (carcinoma bronquial) tal como carcinomas bronquiales de células pequeñas (carcinomas de células en avena) y carcinomas bronquiales de células no pequeñas tales como carcinomas del epitelio escamoso, adenocarcinomas y carcinomas bronquiales de células grandes; cáncer de mama tal como carcinoma mamario, tal como carcinoma ductal infiltrante, carcinoma coloide, carcinoma lobular invasivo, carcinoma tubular, carcinoma adenoide quístico, y carcinoma papilar; linfomas no Hodgkin (NHL) tales como linfoma de Burkitt, linfomas no Hodgkin (NHL) de bajo grado de malignidad y micosis fungoides; cáncer de útero o carcinoma de endometrio o carcinoma de cuerpo; síndrome CUP (cáncer de origen primario desconocido); cáncer de ovario o carcinoma de ovario tal como cáncer mucinoso, de endometrio o seroso; cáncer de la vesícula biliar; cáncer del conducto biliar tal como tumor de Klatskin; cáncer testicular tal como seminomas y no seminomas; linfoma (linfosarcoma) tal como linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin (NHL) tales como leucemia linfática crónica, leucemia de células pilosas, inmunocitoma, plasmocitoma (mieloma múltiple), inmunoblastoma, linfoma de Burkitt, micosis fungoides de zona T, linfoblastoma anaplásico de células grandes y linfoblastoma; cáncer de laringe tal como tumor de cuerdas vocales, tumores laríngeos supraglótico, glótico y subglótico; cáncer óseo tal como osteocondroma, condroma, condroblastoma, fibroma condromixoide, osteoma, osteoma osteoide, osteoblastoma, granuloma eosinófilo, tumor de células gigantes, condrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, reticulosarcoma, plasmocitoma, displasia fibrosa, quiste óseo juvenil y quiste óseo aneurismático; tumores de cabeza y cuello tales como tumores de los labios, de la lengua, del suelo de la boca, de la cavidad oral, de las encías, del paladar, de las glándulas salivares, de la faringe, de las cavidades nasales, de los senos paranasales, de la laringe y del oído medio; cáncer de hígado tal como carcinoma de células hepáticas o carcinoma hepatocelular (HCC); leucemias, tales como leucemias agudas, tal como leucemia linfática/linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML); leucemias crónicas tales como leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML); cánceres de estómago o carcinoma de estómago tal como adenocarcinoma papilar, tubular y mucinoso, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma adenoide de células escamosas, carcinoma de células pequeñas y carcinoma indiferenciado; melanomas tales como de extensión superficial, lentigo maligno nodular y melanoma acrolentiginoso; cáncer renal tal como carcinoma de células renales o hipernefoma o tumor de Grawitz; cáncer de esófago o carcinoma esofágico; cáncer del pene; cáncer de próstata; cáncer de faringe o carcinoma faríngeo tal como carcinomas nasofaríngeos, carcinomas orofaríngeos y carcinomas hipofaríngeos; retinoblastoma; cáncer vaginal o carcinoma vaginal; carcinomas del epitelio escamoso, adenocarcinomas, carcinomas in situ, melanomas malignos y sarcomas; carcinomas de la glándula tiroides tales como carcinoma papilar, folicular y medular de la glándula tiroides, y también carcinomas anaplásicos; espinalioma, carcinoma de células espinosas y carcinoma del epitelio escamoso de la piel; timomas, cáncer de uretra y cáncer de vulva.

Los nuevos compuestos se pueden utilizar para la prevención o el tratamiento a corto plazo o a largo plazo de las enfermedades antes mencionadas, también, cuando sea apropiado, en combinación con otros compuestos del estado de la técnica tales como otras sustancias antitumorales, sustancias citotóxicas, inhibidores de la proliferación celular, sustancias antiangiogénicas, esteroides o anticuerpos.

Los compuestos de la fórmula general (1) pueden usarse, por sí solos o en combinación con otros compuestos activos de acuerdo con la invención y, cuando sea apropiado, también en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos. Los agentes quimioterapéuticos que pueden administrarse en combinación con los compuestos de acuerdo con la invención incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, hormonas, análogos de hormonas y antihormonas (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximesterona, medroxiprogesterona y octreótida), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano y atamestano), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo acetato de goserelina y luprolida), inhibidores de factores de crecimiento (factores de crecimiento tales como factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos, son ejemplos de inhibidores los anticuerpos contra factores de crecimiento, anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento e inhibidores de tirosina-cinasas, tales como gefitinib, imatinib, lapatinib, Erbitux® y trastuzumab); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como metotrexato y raltitrexed, análogos de pirimidina tales como 5-fluorouracilo, capecitabina y gemcitabina, análogos de purina y de adenosina tales como mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina,

5 citarabina y fludarabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas tales como doxorrubicina, daunorrubicina, epirubicina e idarrubicina, mitomicina C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina y estreptozocina); derivados de platino (por ejemplo cisplatino, oxaliplatino y carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo, estramustina, mecloretamina, melfalán, clorambucilo, busulfán, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida y temozolomida, nitrosoureas tales como carmustina y lomustina y tiotepa); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca tales como vinblastina, vindesina, vinorelbina y vincristina; y taxanos tales como paclitaxel y docetaxel); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas tales como etopósido y etopofos, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y mitoxantrona) y diversos agentes quimioterapéuticos tales como amifostina, anagrelida, clodronato, filgrastina, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazona, levamisol, mesna, mitotán, pamidronato y porfímero.

10 Son ejemplos de formas adecuadas para el uso comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, en particular soluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) e infusión, jarabes, emulsiones o polvos dispersables. A este respecto, la proporción del compuesto o compuestos farmacéuticamente activos debe situarse en cada caso en el intervalo de 0,1-90% en peso, preferiblemente

15 0,5-50% en peso, de la composición total, es decir, en cantidades que sean suficientes para conseguir el intervalo de dosificación que se especifica más adelante. Si fuera necesario, las dosis mencionadas se pueden administrar varias veces al día.

20 Los comprimidos adecuados se pueden obtener, por ejemplo, mezclando el compuesto o compuestos activos con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para conseguir un efecto de liberación prolongada, tales como carboximetil celulosa, acetato ftalato de celulosa o acetato de polivinilo. Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

25 De acuerdo con esto, se pueden introducir comprimidos recubiertos de azúcar revistiendo núcleos, que se han preparado de manera análoga a los comprimidos, con agentes que se utilizan habitualmente en revestimientos de azúcar, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. El núcleo puede comprender también varias capas con el fin de lograr un efecto de liberación prolongada o para evitar incompatibilidades. Del mismo modo, el revestimiento de azúcar puede comprender también varias capas con el fin de lograr un efecto de liberación prolongada, siendo posible utilizar las sustancias auxiliares que se han mencionado antes en el caso de los comprimidos.

30 Los jarabes de los compuestos activos o combinaciones de compuestos activos de acuerdo con la invención pueden comprender, además, un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar, así como un agente para mejorar el sabor, por ejemplo agentes saporíferos tales como vainillina o extracto de naranja. También pueden comprender adyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o protectores tales como p-hidroxibenzoatos.

35 Las soluciones para inyección e infusión se producen de la manera habitual, por ejemplo añadiendo agentes isotónicos, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes, tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético, usando cuando sea apropiado emulsionantes y/o dispersantes, siendo posible, por ejemplo, emplear cuando sea apropiado disolventes orgánicos como agentes solubilizantes o disolventes auxiliares cuando se emplea agua como diluyente y se dividen en alícuotas en frascos o ampollas para inyección o frascos para infusión.

40 Las cápsulas que comprenden uno o más compuestos activos o combinaciones de compuestos activos se pueden producir, por ejemplo, mezclando los compuestos activos con vehículos inertes tales como lactosa o sorbitol, y encapsulando la mezcla en cápsulas de gelatina. Se pueden producir supositorios adecuados, por ejemplo, mezclando con excipientes adaptados a este fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

45 Son sustancias auxiliares que se pueden mencionar a modo de ejemplo, el agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inofensivos tales como parafinas (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites de origen vegetal (por ejemplo, aceite de cacahuate o aceite de sésamo), alcoholes monofuncionales o polifuncionales (por ejemplo, EtOH o glicerol), sustancias de vehículo tales como polvos de minerales naturales (por ejemplo, caolines, tierras arcillosas, talco y creta), polvos de minerales sintéticos (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso y silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y azúcar de uva), emulsionantes (por ejemplo, lignina, aguas del tratamiento con sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

50 La administración se efectúa de manera habitual, preferiblemente por vía oral o transdérmica, en particular y preferiblemente por vía oral. En el caso del uso oral, los comprimidos también pueden comprender como es natural, además de las sustancias de vehículo antes mencionadas, aditivos tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico, junto con otras diversas sustancias tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina

y similares. Además, también es posible emplear lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco, durante la formación de comprimidos. En el caso de las suspensiones acuosas, también se pueden añadir a los compuestos activos diversos mejoradores del sabor o colorantes, además de las sustancias auxiliares antes mencionadas.

- 5 Para la administración parenteral, es posible emplear soluciones de los compuestos activos, utilizando materiales de vehículo líquidos adecuados. La dosificación para administración intravenosa es de 1-1000 mg por hora, preferiblemente entre 5 y 500 mg por hora.

A pesar de esto, puede ser necesario, cuando sea apropiado, desviarse de las cantidades antes mencionadas, en función del peso corporal o de la naturaleza de la vía de administración, de la respuesta individual al medicamento, de la naturaleza de su formulación, y del momento o del intervalo de tiempo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente administrar cantidades inferiores a las mínimas antes mencionadas, mientras que en otros casos hay que sobrepasar el límite superior antes mencionado. Cuando se estén administrando cantidades relativamente grandes, puede ser conveniente dividir las en varias dosis individuales, que se administran a lo largo del día.

- 15 Los siguientes ejemplos de formulación ilustran la presente invención, aunque sin limitar su alcance:

Ejemplos de formulación farmacéutica

| A) Comprimidos | por comprimido |
|--|----------------|
| Compuesto activo de acuerdo con la fórmula (1) | 100 mg |
| Lactosa | 140 mg |
| 20 Almidón de maíz | 240 mg |
| Polivinilpirrolidona | 15 mg |
| Estearato de magnesio | 5 mg |
| | 500 mg |

25 Se mezclan entre sí el compuesto activo finamente molido, lactosa y una parte del almidón de maíz. Se tamiza la mezcla, después se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Se tamizan el material granular, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio y se mezclan entre sí. La mezcla se comprime en comprimidos de forma y tamaño adecuados.

| B) Comprimidos | por comprimido |
|--|----------------|
| Compuesto activo de acuerdo con la fórmula (1) | 80 mg |
| 30 Lactosa | 55 mg |
| Almidón de maíz | 190 mg |
| celulosa microcristalina | 35 mg |
| Polivinilpirrolidona | 15 mg |
| Carboximetilalmidón sódico | 23 mg |
| 35 Estearato de magnesio | 2 mg |
| | 400 mg |

40 Se mezclan entre sí el compuesto activo finamente molido, una parte del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona, después de lo cual se tamiza la mezcla y se elabora, junto con el resto del almidón de maíz y agua, para dar un material granular, que se seca y se tamiza. Después se añaden al material granular el carboximetilalmidón sódico y el estearato de magnesio, y se mezclan con el mismo, y se comprime la mezcla para dar comprimidos de tamaño adecuado.

| C) Solución en ampolla | |
|--|-------|
| Compuesto activo de acuerdo con la fórmula (1) | 50 mg |
| Cloruro sódico | 50 mg |
| 45 Agua para inyección | 5 ml |

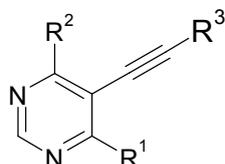
ES 2 598 230 T3

Se disuelve en agua el compuesto activo, sea a su pH intrínseco o, cuando sea apropiado, a un valor de pH de 5,5-6,5, después de lo cual se añade cloruro sódico como agente isotonzante. Se libera de pirógenos por filtración la solución resultante, y el filtrado se divide en alícuotas, en condiciones asépticas, en ampollas, que después se esterilizan y se cierran herméticamente por fundido. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de compuesto activo.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (1)



(1),

en la que

5 R^3 representa piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo, etilo, amino, metilamino, etilamino iguales o diferentes; y

R^1 representa fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^5 iguales o diferentes y

R^2 representa alquilo C_{1-4} , y

cada R^5 representa un grupo seleccionado entre R^m y R^n ; y

10 cada R^m independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, y R^m está opcionalmente sustituido con uno o más R^n y/o R^{04} iguales o diferentes,

15 cada R^n representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre =O, $-OR^0$, haloalquiloxi C_{1-3} , $-OCF_3$, $-OCHF_2$, =S, $-SR^0$, =NR⁰, =NOR⁰, =NNR^{0R⁰¹}, =NN(R^s)C(O)NR^{0R⁰¹}, $-NR^0R^{01}$, $-ONR^0R^{01}$, $-N(OR^0)R^{01}$, $-N(R^s)NR^0R^{01}$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, =N₂, $-N_3$, $-S(O)R^0$, $-S(O)OR^0$, $-S(O)_2R^0$, $-S(O)_2OR^0$, $-S(O)NR^0R^{01}$, $-S(O)_2NR^0R^{01}$, $-OS(O)R^0$, $-OS(O)_2R^0$, $-OS(O)_2OR^0$, $-OS(O)NR^0R^{01}$, $-C(O)NR^0R^{01}$, $-C(O)OR^0$, $-C(O)OR^0$, $-C(O)SR^0$, $-C(O)NR^0R^{01}$, $-C(O)N(R^s)NR^0R^{01}$, $-C(O)N(R^s)OR^0$, $-C(NR^s)NR^0R^{01}$, $-C(NOH)R^0$, $-C(NOH)NR^0R^{01}$, $-OC(O)R^0$, $-OC(O)OR^0$, $-OC(O)SR^0$, $-OC(O)NR^0R^{01}$, $-OC(NR^s)NR^0R^{01}$, $-SC(O)R^0$, $-SC(O)OR^0$, $-SC(O)NR^0R^{01}$, $-SC(NR^s)NR^0R^{01}$, $-N(R^s)C(O)R^0$, $-N[C(O)R^0][C(O)R^0]$, $-N(OR^s)C(O)R^0$, $-N(R^s)C(NR^s)$

20 R^0 , $-N(R^s)N(R^s)C(O)R^0$, $-N[C(O)R^0]_2NR^0R^{01}$, $-N(R^s)C(S)R^0$, $-N(R^s)S(O)R^0$, $-N(R^s)S(O)OR^0$, $-N(R^s)S(O)_2R^0$, $-N[S(O)_2R^0][S(O)_2R^0]$, $-N(R^s)S(O)_2OR^0$, $-N(R^s)S(O)_2NR^0R^{01}$, $-N(R^s)[S(O)_2]_2R^0$, $-N(R^s)C(O)OR^0$, $-N(R^s)C(O)SR^0$, $-N(R^s)C(O)NR^0R^{01}$, $-N(R^s)C(O)NR^sNR^0R^{01}$, $-N(R^s)N(R^s)C(O)NR^0R^{01}$, $-N(R^s)C(S)NR^0R^{01}$, $-[N(R^s)C(O)]_2R^0$, $-N(R^s)[C(O)]_2R^0$, $-N\{[C(O)]_2R^0\} \{[C(O)]_2R^0\}$, $-N(R^s)[C(O)]_2OR^0$, $-N(R^s)[C(O)]_2NR^0R^{01}$, $-N\{[C(O)]_2OR^0\} \{[C(O)]_2OR^0\}$, $-N\{[C(O)]_2NR^0R^{01}\} \{[C(O)]_2NR^0R^{01}\}$, $-N\{[C(O)]_2NR^0R^{03}\} \{[C(O)]_2NR^0R^{03}\}$, $-[N(R^s)C(O)]_2OR^0$, $-N(R^s)C(NR^s)OR^0$, $-N(R^s)C(NOH)R^0$, $-N(R^s)C(NR^s)SR^0$, $-N(R^s)C(NR^s)NR^0R^{01}$ y $-N=C(R^s)NR^0R^{01}$ y cada R^0 , R^{01} , R^{02} y R^{03} independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, donde R^0 junto con R^{01} y/o R^s y/o R^{c1} y/o R^{c2} y/o R^{c3} o R^{c2} junto con R^{c3} pueden formar un resto heterocicloalquilo mono- o bi-cíclico de 3-8 miembros a través de un átomo compartido de C-, N-, O- o S-, o donde R^0 junto con R^{01} puede formar un resto heterocicloalquilo espirocíclico de 3-14 miembros a través de un átomo compartido de C-, N-, O- o S- y donde R^0 , R^{01} , R^{02} y R^{03} independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más R^p y/o R^{q4} , iguales o diferentes, y

30 cada R^p representa un grupo adecuado y uno independientemente de otro se selecciona entre =O, $-OR^q$, haloalquiloxi C_{1-3} , $-OCF_3$, $-OCHF_2$, =S, $-SR^q$, =NR^q, =NOR^q, =NNR^{qR^{q1}}, =NN(R^s)C(O)NR^{qR^{q1}}, $-NR^qR^{q1}$, $-ONR^qR^{q1}$, $-N(R^s)NR^qR^{q1}$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, =N₂, $-N_3$, $-S(O)R^q$, $-S(O)OR^q$, $-S(O)_2R^q$, $-S(O)_2OR^q$, $-S(O)NR^qR^{q1}$, $-S(O)_2NR^qR^{q1}$, $-OS(O)R^q$, $-OS(O)_2R^q$, $-OS(O)_2OR^q$, $-OS(O)NR^qR^{q1}$, $-OS(O)_2NR^qR^{q1}$, $-C(O)R^q$, $-C(O)OR^q$, $-C(O)SR^q$, $-C(O)NR^qR^{q1}$, $-C(O)N(R^s)NR^qR^{q1}$, $-C(O)N(R^s)OR^q$, $-C(NR^s)NR^qR^{q1}$, $-C(NOH)R^q$, $-C(NOH)NR^qR^{q1}$, $-OC(O)R^q$, $-OC(O)OR^q$, $-OC(O)SR^q$, $-OC(O)NR^qR^{q1}$, $-OC(NR^s)NR^qR^{q1}$, $-SC(O)R^q$, $-SC(O)OR^q$, $-SC(O)NR^qR^{q1}$, $-SC(NR^s)NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)C(O)R^q$, $-N[C(O)R^q][C(O)R^q]$, $-N(OR^s)C(O)R^q$, $-N(R^s)C(R^s)R^q$, $-N(R^s)N(R^s)C(O)R^q$, $-N[C(O)R^q]_2NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)C(S)R^q$, $-N(R^s)S(O)R^q$, $-N(R^s)S(O)OR^q$, $-N(R^s)S(O)_2R^q$, $-N[S(O)_2R^q][S(O)_2R^q]$, $-N(R^s)S(O)_2OR^q$, $-N(R^s)S(O)_2NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)[S(O)_2]_2R^q$, $-N(R^s)C(O)OR^q$, $-N(R^s)C(O)SR^q$, $-N(R^s)C(O)NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)C(O)NR^sNR^qR^{q1}$, $-N(R^s)N(R^s)C(O)NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)C(S)NR^qR^{q1}$, $-[N(R^s)C(O)][N(R^s)C(O)]R^q$, $-N(R^s)[C(O)]_2R^q$, $-N\{[C(O)]_2R^q\} \{[C(O)]_2R^q\}$, $-N(R^s)[C(O)]_2OR^q$, $-N(R^s)[C(O)]_2NR^qR^{q1}$, $-N\{[C(O)]_2OR^q\} \{[C(O)]_2OR^q\}$, $-N\{[C(O)]_2NR^qR^{q1}\} \{[C(O)]_2NR^qR^{q1}\}$, $-N\{[C(O)]_2NR^qR^{q3}\} \{[C(O)]_2NR^qR^{q3}\}$, $-[N(R^s)C(O)][N(R^s)C(O)]OR^q$, $-N(R^s)C(NR^s)OR^q$, $-N(R^s)C(NOH)R^q$, $-N(R^s)C(NR^s)SR^q$, $-N(R^s)C(NR^s)NR^qR^{q1}$, $-N(R^s)C(=N-CN)NR^qR^{q1}$ y $-N=C(R^s)NR^qR^{q1}$, y

35 cada R^q , R^{q1} , R^{q2} , R^{q3} y R^{q4} independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, donde R^q junto con R^{q1} y/o R^{q2} y/o R^{q3} y/o R^s pueden formar

40 cada R^q , R^{q1} , R^{q2} , R^{q3} y R^{q4} independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, donde R^q junto con R^{q1} y/o R^{q2} y/o R^{q3} y/o R^s pueden formar

45 cada R^q , R^{q1} , R^{q2} , R^{q3} y R^{q4} independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, donde R^q junto con R^{q1} y/o R^{q2} y/o R^{q3} y/o R^s pueden formar

50 cada R^q , R^{q1} , R^{q2} , R^{q3} y R^{q4} independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, donde R^q junto con R^{q1} y/o R^{q2} y/o R^{q3} y/o R^s pueden formar

un resto heterociclalquilo de 3-8 miembros a través de un átomo C-, N-, O- o S- compartido, y donde R^q , R^{q1} , R^{q2} , R^{q3} y R^{q4} independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más R^r y/o R^{s4} iguales o diferentes, y

5 cada R^r representa un grupo adecuado y, en cada caso se selecciona independientemente uno de otro entre =O, -OR^s, haloalquiloxi C₁₋₃, -OCF₃, -OCHF₂, =S, -SR^s, =NR^s, =NOR^s, =NNR^{sR^{s1}}, =NN(R^t)C(O)NR^{sR^{s1}}, -NR^{sR^{s1}}, -ONR^{sR^{s1}}, -N(R^{t1})NR^{sR^{s1}}, halógeno, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^s, -S(O)OR^s, -S(O)₂R^s, -S(O)₂OR^s, -S(O)NR^{sR^{s1}}, -S(O)₂NR^{sR^{s1}}, -OS(O)R^s, -OS(O)₂R^s, -OS(O)₂OR^s, -OS(O)NR^{sR^{s1}}, -OS(O)₂NR^{sR^{s1}}, -C(O)R^s, -C(O)OR^s, -C(O)SR^s, -C(O)NR^{sR^{s1}}, -C(O)N(R^t)NR^{sR^{s1}}, -C(O)N(R^t)OR^s, -C(NR^t)NR^{sR^{s1}}, -C(NOH)R^s, -C(NOH)NR^{sR^{s1}}, -OC(O)R^s, -OC(O)OR^s, -OC(O)SR^s, -OC(O)NR^{sR^{s1}}, -OC(NR^t)NR^{sR^{s1}}, -SC(O)R^s, -SC(O)OR^s, -SC(O)NR^{sR^{s1}}, -SC(NR^t)NR^{sR^{s1}}, -N(R^t)C(O)R^s, -N[C(O)R^s][C(O)R^{s1}], -N(O^t)C(O)R^s, -N(R^t)C(NR^{t1})R^s, -N(R^t)N(R^{t1})C(O)R^s, -N[C(O)R^s]₂NR^{sR^{s1}}, -N(R^t)C(S)R^s, -N(R^t)S(O)R^s, -N(R^t)S(O)OR^s, -N(R^t)S(O)₂R^s, -N[S(O)₂R^s][S(O)₂R^{s1}], -N(R^t)S(O)₂OR^s, -N(R^t)S(O)₂NR^{sR^{s1}}, -N(R^t)S(O)₂R^s, -N(R^t)C(O)OR^s, -N(R^t)C(O)SR^s, -N(R^t)C(O)NR^{sR^{s1}}, -N(R^t)C(O)NR^{s1}NR^{sR^{s1}}, -N(R^t)N(R^{t1})C(O)NR^{sR^{s1}}, -N(R^t)C(S)NR^{sR^{s1}}, -N(R^t)C(S)OR^s, -N(R^t)C(S)NR^{sR^{s1}}, -N(R^t)C(O)₂R^s, -N[R^t][C(O)₂R^s]{[C(O)₂R^{s1}], -N(R^t)C(O)₂OR^s, -N(R^t)C(O)₂NR^{sR^{s1}}, -N[R^t][C(O)₂OR^s]{[C(O)₂OR^{s1}], -N[R^t][C(O)₂NR^{sR^{s1}]{[C(O)₂NR^{s2}R^{s3}], -N(R^t)C(O)[N(R^{t1})C(O)]OR^s, -N(R^t)C(NR^{t1})OR^s, -N(R^t)C(NOH)R^s, -N(R^t)C(NR^{t1})SR^s, -N(R^t)C(NR^{t1})NR^{sR^{s1}}, -N(R^t)C(=N-CN)NR^{sR^{s1}} and -N=C(R^t)NR^{sR^{s1}}; y}

10 cada R^s , R^{s1} , R^{s2} , R^{s3} , y R^{s4} , independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilalquilo C₄₋₁₆, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, donde R^s junto con R^{s1} y/o R^{s2} y/o R^{s3} y/o R^t pueden formar un resto heterociclalquilo de 3-8 miembros a través de un átomo C-, N- O- o S- compartido, y cada R^t , R^{t1} y R^{t2} se selecciona independientemente uno de otro entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilalquilo C₄₋₁₆, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, donde R^t junto con R^{t1} pueden formar un cicloalquilo de 3-8 miembros o un resto heterociclalquilo de 3-8 miembros a través de un átomo C-, N- O- o S- compartido, y

opcionalmente en la forma de tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, y sus mezclas, y opcionalmente sus sales farmacológicamente aceptables.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde R^2 representa -CH₃ o -C₂H₅.

30 3. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre R^m , R^n ; y

cada R^m independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₄₋₆, metoxietilo, ciclopropilmetilo, fenilo, naftilo, bencilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, donde R^m está opcional e independientemente sustituido con uno o más R^n y/o R^{o4} iguales o diferentes, y

35 cada R^n representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre =O, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -OCHF₂, -SCH₃, =NOH, =NOCH₃, -NR^{oR^{o1}}, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -CN, -NO₂, -N₃, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -C(O)R^o, -C(O)OR^o, -C(O)NR^{oR^{o1}}, -OC(O)R^o, -OC(O)OR^o, -OC(O)NR^{oR^{o1}}, -N(R^s)C(O)R^o, -N(R^s)S(O)R^o, -N(R^s)S(O)₂R^o, -N(R^s)S(O)₂NR^{oR^{o1}}, -N(R^s)C(O)OR^o, -N(R^s)C(O)NR^{oR^{o1}}, y

40 cada R^o , R^{o1} y R^{o4} independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₄, heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilalquilo C₄₋₁₀, fenilo, bencilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo C₄₋₆, donde R^o junto con R^{o1} o R^s pueden formar un resto heterociclalquilo de 3-8 miembros mediante un átomo C-, N-, O- o S- compartido, en donde R^o , R^{o1} y R^{o4} están opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^p y/o R^{q4} iguales o diferentes, y

45 cada R^p representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre =O, -OH, metoxi, etoxi, isopropoxi, -OCF₃, -OCHF₂, -SCH₃, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, isopropilamino, morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, acetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -CN, -S(O)₂C₂H₅, -S(O)₂CH₃, y

50 cada R^{q4} representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre alquilo C₁₋₄, heteroalquilo de 4-6 miembros, cicloalquilo C₄₋₆, cicloalquilalquilo C₄₋₇, fenilo, bencilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilalquilo de 6-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-7 miembros, y

cada R^s representa independientemente uno de otro hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₄, heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₀, fenilo, bencilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilalquilo de 6-12 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-10 miembros.

55 4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde cada R^{q4} representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, terc-butilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, metoxietilo, fenilo, bencilo,

piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo.

5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁵ representa un grupo seleccionado entre Rⁿ, y

5 cada Rⁿ representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre metoxi, etoxi, -F, -Cl, -C(O)R^o, -C(O)NR^oR^{o1}, y

10 cada R^o y R^{o1} independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre metilo, etilo, prop-2-ilo, prop-1-ilo, metoxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, o donde R^o y R^{o1} forman una amina cíclica, seleccionada entre morfolina, piperazina, homomorfolina, homopiperazina, piperidina, pirrolidina, donde R^o y R^{o1} están opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^p y/o R^{q4} iguales o diferentes, y

cada R^p representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre =O, -OH, metoxi, etoxi, isopropoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, isopropilamino, acetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -CN, y

15 cada R^{q4} representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, terc-butilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, metoxietilo, fenilo, bencilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo.

20 6. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R¹ representa piridilo, y donde R⁵ y R⁵ se seleccionan entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, -CF₃.

7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, R¹ representa fenilo, y donde R⁵ y donde R⁵ se seleccionan entre Rⁿ, y

cada Rⁿ representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre metilo, metoxi, etoxi, -F, -Cl, -C(O)R^o, -C(O)NR^oR^{o1}, y

25 cada R^o y R^{o1} independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^p y/o R^{q4} iguales o diferentes, seleccionados entre metilo, etilo, prop-2-ilo, prop-1-ilo, metoxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, morfolina, piperidina, pirolidina, piperazina, o donde R^o y R^{o1} forman una amina cíclica, seleccionada entre morfolina, piperazina, homomorfolina, homopiperazina, piperidina, pirolidina, opcionalmente sustituida con uno o más R^p y/o R^{q4} iguales o diferentes, y

30 cada R^p representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre =O, -OH, metoxi, etoxi, isopropoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, isopropilamino, acetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -CN, y

35 cada R^{q4} representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otro entre metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, terc-butilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, metoxietilo, fenilo, bencilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo.

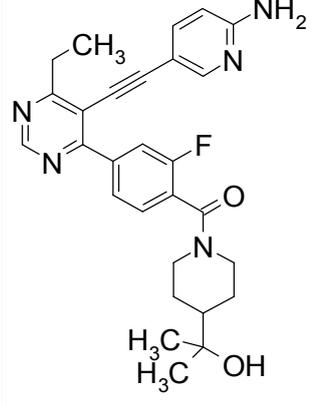
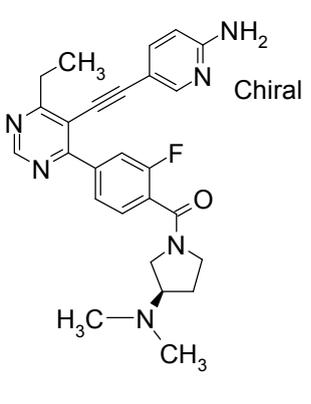
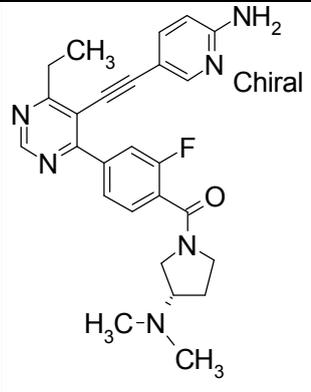
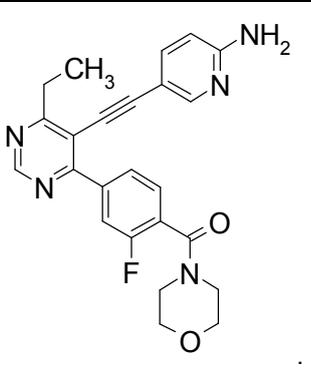
8. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 seleccionados entre:

| Núm. | Estructura | Núm. | Estructura |
|------|------------|------|------------|
| D-8 | | D-13 | |

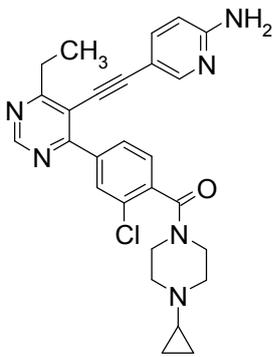
| Núm. | Estructura | Núm. | Estructura |
|------|------------|------|------------|
| D-15 | | D-20 | |
| D-21 | | D-28 | |
| D-29 | | D-31 | |
| D-38 | | D-42 | |

| Núm. | Estructura | Núm. | Estructura |
|------|------------|------|------------|
| D-45 | | D-58 | |
| D-63 | | D-64 | |
| D-70 | | D-78 | |

| Núm. | Estructura | Núm. | Estructura |
|-------|------------|-------|------------|
| D-83 | | D-84 | |
| D-95 | | D-96 | |
| D-106 | | D-121 | |
| D-122 | | D-151 | |

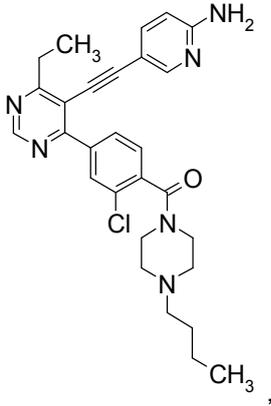
| Núm. | Estructura | Núm. | Estructura |
|-------|--|-------|---|
| D-79 |  | D-236 |  |
| D-237 |  | D-239 |  |

9. Compuesto según la reivindicación 1 (D-28),



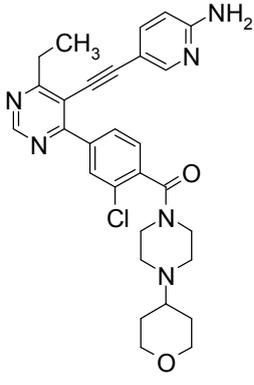
5 opcionalmente en forma de los tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

10. Compuesto según la reivindicación 1 (D-29),



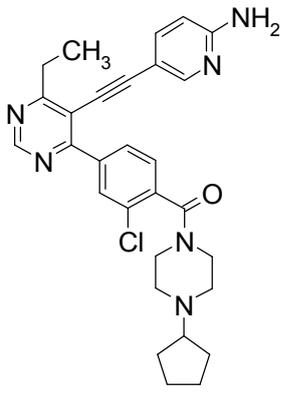
opcionalmente en forma de los tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

5 11. Compuesto según la reivindicación 1 (D-31),



opcionalmente en forma de los tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

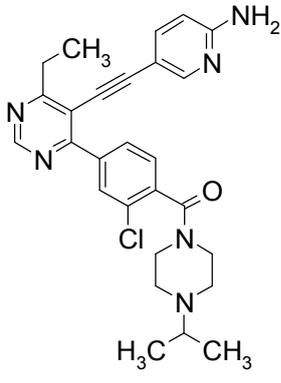
12. Compuesto según la reivindicación 1 (D-38),



10

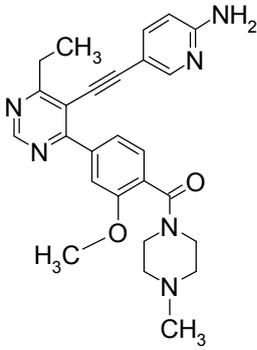
opcionalmente en forma de los tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

13. Compuesto según la reivindicación 1 (D-42),



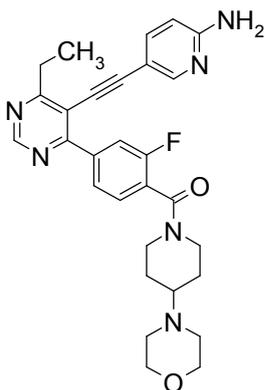
opcionalmente en forma de los tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

5 14. Compuesto según la reivindicación 1 (D-58),



opcionalmente en forma de los tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

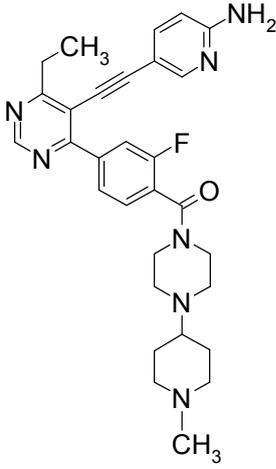
15. Compuesto según la reivindicación 1 (D-63),



10

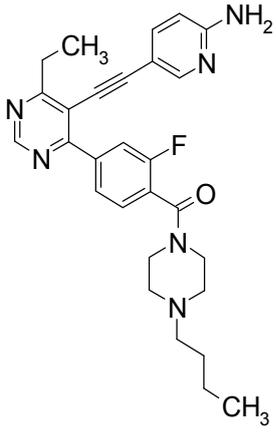
opcionalmente en forma de los tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

16. Compuesto según la reivindicación 1 (D-64),



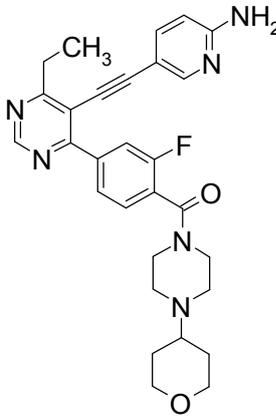
opcionalmente en forma de los tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

5 17. Compuesto según la reivindicación 1 (D-83),



opcionalmente en forma de los tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

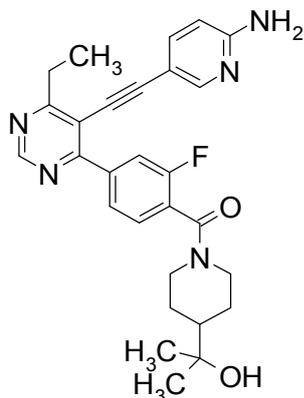
18. Compuesto según la reivindicación 1 (D-84),



10

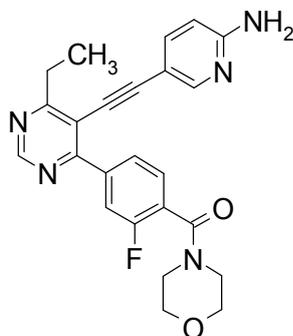
opcionalmente en forma de los tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

19. Compuesto según la reivindicación 1 (D-79),



opcionalmente en forma de los tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

5 20. Compuesto según la reivindicación 1 (D-239),



opcionalmente en forma de los tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

10 21. Compuestos, o sus sales farmacológicamente eficaces, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, como medicamentos.

22. Compuestos, o sus sales farmacológicamente eficaces, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para preparar un medicamento con actividad antiproliferativa.

15 23. Preparaciones farmacéuticas que contienen como sustancia activa uno o más compuestos de fórmula general (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, opcionalmente en combinación con excipientes y/o vehículos convencionales.

24. Compuestos de fórmula general (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para uso en el tratamiento y/o la prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

20 25. Uso de compuestos de fórmula general (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para preparar un medicamento para el tratamiento y/o prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

26. Preparación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y al menos una otra sustancia activa como citostático o citotóxico, diferente de la fórmula (1), opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, así como opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.