

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 729**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2008 PCT/US2008/068762**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.01.2009 WO09006389**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2008 E 08772238 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2167489**

54 Título: **Compuestos útiles como inhibidores de quinasa Raf**

30 Prioridad:

**29.06.2007 US 947291 P**

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

**04.10.2017**

73 Titular/es:

**SUNESIS PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)  
395 OYSTER POINT BLVD., SUITE 400  
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US y  
MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CHEN, WEIRONG;  
COSSROW, JENNIFER;  
FRANKLIN, LLOYD;  
GUAN, BING;  
JONES, JOHN, HOWARD;  
KUMARAVEL, GNANASAMBANDAM;  
LANE, BENJAMIN;  
LITCKE, ADAM;  
LUGOVSKOY, ALEXEY;  
PENG, HAIRUO;  
POWELL, NOEL;  
RAIMUNDO, BRIAN;  
TANAKA, HIROKO;  
VESSELS, JEFFREY;  
WYNN, THOMAS y  
XIN, ZHILI**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 635 729 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

Compuestos útiles como inhibidores de quinasa Raf

5 **Referencia cruzada con solicitudes relacionadas**

La presente invención reivindica el beneficio de prioridad del documento de solicitud de patente provisional de Estados Unidos con número de serie 60/947,291, presentado el 29 de junio de 2007.

10 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de proteína quinasas. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención y el uso de dichas composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

15

**Antecedentes de la invención**

El cáncer resulta de la desregulación de los procesos normales que controlan la división y diferenciación celulares y la muerte celular apoptótica. Las proteína quinasas desempeñan un papel crítico en este proceso regulador. Una lista parcial no limitante de tales quinasas incluye abl, ATK, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, cRaf, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK4, fit-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie1, tie2, TRK, Yes y Zap70. En la biología de los mamíferos, tales proteínas comprenden rutas de señalización de proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPK). Las rutas de señalización de MAPK se activan de forma inapropiada por una diversidad de mecanismos comunes asociados a enfermedad tales como mutación de genes ras y desregulación de receptores de factores de crecimiento (Magnuson *et al.*, *Seminars in Cancer Biology*; 1994 (5), 247-252).

Además, las proteína quinasas se han visto implicadas como dianas en trastornos del sistema nervioso central (tales como síndrome de Alzheimer), trastornos inflamatorios (tales como psoriasis, artritis), enfermedades óseas (tales como osteoporosis), aterosclerosis, reestenosis, trombosis, trastornos metabólicos (tales como diabetes) y enfermedades infecciosas (tales como infecciones víricas y fúngicas).

Una de las rutas estudiadas más habitualmente que implica la regulación de quinasas es la señalización intracelular desde los receptores de la superficie celular al núcleo. Un ejemplo de esta ruta incluye una cascada de quinasas en la que los miembros de las Tirosina Quinasas receptoras de Factores de Crecimiento (tales como EGF-R, PDGF-R, VEGF-R, IGF1-R, receptor de insulina) suministran señales a través de fosforilación a otras quinasas tales como tirosina quinasa Src, y las familias de serina/treonina quinasas Raf, Mek y Erk. Cada una de estas quinasas está representada por varios miembros de la familia, que desempeñan papeles relacionados, pero funcionalmente distintos. La pérdida de regulación de la ruta de señalización de los factores de crecimiento es un suceso frecuente en el cáncer así como en otras patologías.

También se ha mostrado que las señales mediadas por quinasas controlan el crecimiento, muerte y diferenciación en las células mediante la regulación del proceso del ciclo celular. El progreso a través del ciclo celular eucariota está controlado por una familia de quinasas denominada quinasas dependientes de ciclina (CDK). La regulación de la activación de CDK es compleja, pero requiere la asociación de la CDK con un miembro de la familia de subunidades reguladoras de las ciclinas. Un nivel adicional de regulación se produce a través de fosforilaciones tanto de activación como de inactivación de la subunidad CDK. La activación e inactivación coordinada de diferentes complejos ciclina/CDK es necesaria para el progreso normal a través del ciclo celular. Las dos transiciones críticas G1-S y G2-M están controladas por la activación de diferentes actividades de ciclina/CDK. En G1, se piensa que tanto ciclina D/CDK4 como ciclina E/CDK2 median el inicio de la fase S. El progreso a través de la fase S requiere la actividad de ciclina A/CDK2 mientras que se requiere la activación de ciclina A/cdc2 (CDK1) y ciclina B/cdc2 para el inicio de la metafase. Por lo tanto, no es sorprendente que la pérdida del control de la regulación de CDK sea un suceso frecuente en enfermedades hiperproliferativas y cáncer.

Las proteína quinasas Raf son componentes clave de las rutas de transducción de señal mediante las cuales los estímulos extracelulares específicos provocan respuestas celulares precisas en las células de los mamíferos. Los receptores de la superficie celular activados activan las proteínas ras/rap en el aspecto interior de la membrana plasmática que a su vez reclutan y activan proteínas Raf. Las proteínas Raf activadas fosforilan y activan las proteína quinasas intracelulares MEK1 y MEK2. A su vez, las MEK activadas catalizan la fosforilación y activación de la proteína quinasa activada por mitógenos p42/p44 (MAPK). Se conocen diversos sustratos citoplasmáticos y nucleares de la MAPK activada que contribuyen directa o indirectamente en la respuesta celular al cambio ambiental. Se han identificado tres genes distintos en los mamíferos que codifican las proteínas Raf; A-Raf, B-Raf y C-Raf (también denominado Raf-1) y se conocen variantes isomórficas que resultan del corte y empalme diferencial de ARNm.

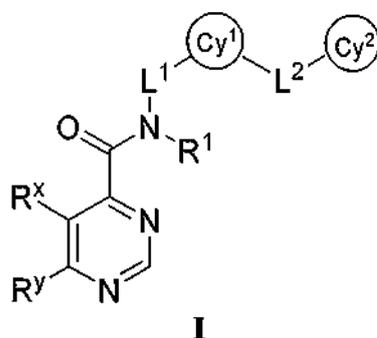
65

Los inhibidores de las quinasas Raf se han sugerido para su uso en la alteración del crecimiento celular tumoral y por lo tanto en el tratamiento de cánceres, por ejemplo linfoma histiocítico, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, y carcinoma pancreático y de mama; y además en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos asociados a la degeneración neuronal que resulta de sucesos isquémicos, incluyendo isquemia cerebral después de paro cardíaco, apoplejía y demencia multiinfarto y también después de sucesos de isquemia cerebral tales como los que resultan de lesión craneal, cirugía, y/o durante el parto.

Por lo tanto, existe una gran necesidad de desarrollar compuestos útiles como inhibidores de proteína quinasas. En particular sería deseable desarrollar compuestos que sean útiles como inhibidores de Raf.

### Sumario de la Invención

Los presentes inventores han descubierto que los compuestos de la presente invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de una o más proteína quinasas. Tales compuestos son de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable los mismos, en la que cada uno de  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^1$ ,  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $Cy^1$ , y  $Cy^2$  son como se definen en la reivindicación 1, y las composiciones farmacéuticas de los mismos, como se describen generalmente y en subclases en el presente documento, compuestos que son útiles como inhibidores de proteína quinasa (por ejemplo, Raf), y de ese modo son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades mediadas por Raf.

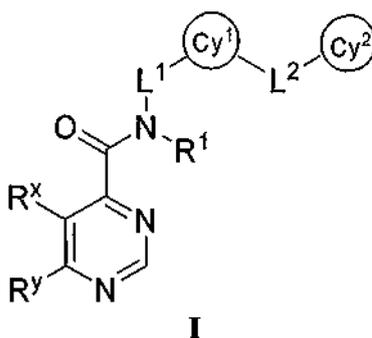
En ciertas otras realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, en las que el compuesto está presente en una cantidad eficaz para inhibir la actividad de Raf. En ciertas otras realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y que comprenden opcionalmente además un agente terapéutico adicional. En otras realizaciones más, el agente terapéutico adicional es un agente para el tratamiento de cáncer.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona métodos para inhibir la actividad de quinasa (por ejemplo, Raf) en un paciente o una muestra biológica, que comprende administrar a dicho paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica con, una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto de la invención. En aún otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar cualquier trastorno que implique la actividad de Raf, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

### Descripción detallada de ciertas realizaciones de la invención

#### 1. Descripción general de los compuestos de la invención:

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5       $Cy^1$  es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;  
 $Cy^2$  es un anillo monocíclico, bicíclico, o tricíclico, saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5-14 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;
- 10       $L^1$  es un enlace directo o una cadena de alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;  
 $L^2$  es un enlace directo, o es una cadena de alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificada, opcionalmente sustituida en la que 1 o 2 unidades de metileno de  $L^2$  están opcional e independientemente reemplazadas con -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -C(O)O-, o un cicloalquileo de 3-6 miembros;
- 15      cada R es independientemente hidrógeno o un grupo alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido;  
 $R^1$  es hidrógeno o un grupo alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido;  
 cada uno de  $R^x$  y  $R^y$  se selecciona independientemente entre -R<sup>2</sup>, -halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>2</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -C(O)C(O)R<sup>2</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>2</sup>, -S(O)R<sup>2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)-C(=NR<sup>2</sup>)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>2</sup>)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -C=NOR<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, y -OC(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>; y
- 20      cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático  $C_{1-6}$ , un anillo de arilo monocíclico o bicíclico  $C_{6-10}$ , y un anillo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o
- 25      dos R<sup>2</sup> en el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, o aromático, de 5-8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

30      Los compuestos de la presente invención incluyen los que se han expuesto anteriormente de forma general y se describen específicamente en el presente documento, y se ilustran en parte mediante las diversas clases, subgéneros y especies que se desvelan en el presente documento. Además, la presente invención proporciona derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención, y estos compuestos, las composiciones farmacéuticas de los mismos, o cualquiera de estos en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso en el tratamiento de un sujeto.

## 35      2. Compuestos y definiciones:

40      Las definiciones de grupos funcionales y términos químicos específicos se describen con mayor detalle posteriormente. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75ª Ed., portada interior, y los grupos funcionales específicos se definen en términos generales como se describe en el presente documento. Además, los principios generales de la química orgánica, así como restos funcionales y reactividad específicos, se describen en *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March *March's Advanced Organic Chemistry*, 5ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3ª edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

50      Ciertos compuestos de la presente invención pueden comprender uno o más centros asimétricos, y de ese modo pueden existir en diversas formas isoméricas, por ejemplo, estereoisómeros y/o diastereómeros. De ese modo, los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención son compuestos enantioméricamente puros. En ciertas otras realizaciones, se proporcionan mezclas de estereoisómeros y diastereómeros.

Además, ciertos compuestos, como se describe en el presente documento, pueden tener uno o más dobles enlaces que pueden existir en forma del isómero Z o E, a menos que se indique otra cosa. La invención incluye además los compuestos en forma de isómeros individuales básicamente exentos de otros isómeros y alternativamente en forma de mezclas de diversos isómeros, por ejemplo, mezclas racémicas de estereoisómeros. Además de los compuestos mencionados anteriormente por sí mismos, la presente invención también incluye derivados farmacéuticamente aceptables de estos compuestos y composiciones que comprenden uno o más compuestos.

Quando es preferente un enantiómero particular, se puede proporcionar, en algunas realizaciones, básicamente exento del correspondiente enantiómero, y también se puede denominar "ópticamente enriquecido". "Ópticamente enriquecido", como se usa en el presente documento, significa que el compuesto está compuesto por una proporción considerablemente mayor de un enantiómero. En ciertas realizaciones el compuesto está compuesto por al menos aproximadamente un 90 % en peso de un enantiómero preferente. En otras realizaciones el compuesto está compuesto por al menos aproximadamente un 95 %, un 98 %, o un 99 % en peso de un enantiómero preferente. Los enantiómeros preferentes se pueden aislar de las mezclas racémicas mediante cualquier método conocido por los expertos en la materia, incluyendo cromatografía líquida a alta presión (HPLC) quirál y la formación y cristalización de sales quirales o se pueden preparar mediante síntesis asimétrica. Véanse, por ejemplo, Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, o silicio; la forma cuaternarizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (tal como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (tal como en pirrolidinilo) o NR<sup>+</sup> (tal como en pirrolidinilo N-sustituido)).

Como se usa en el presente documento, un "enlace directo" o "enlace covalente" se refiere a un enlace sencillo, doble o triple. En ciertas realizaciones, un "enlace directo" se refiere a un enlace sencillo.

Los términos "halo" y "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor (fluoro, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br), y yodo (yodo, -I).

El término "alifático" o la expresión "grupo alifático", como se usa en el presente documento, representa un resto de hidrocarburo que puede ser de cadena lineal (es decir, sin ramificar), ramificado, o cíclico (incluyendo condensado, con puente, y espiránico condensado policíclico) y puede estar completamente saturado o puede contener una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono, y en otras realizaciones más los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono. Algunos grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquililo, alquenilo, y alquililo lineales o ramificados, y los híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

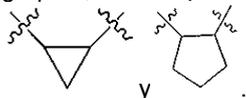
El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

Los términos "cicloalifático", "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo", o "carbocíclico", usados solos o como parte de un resto mayor, se refieren a sistemas de anillos alifáticos cíclicos monocíclicos o bicíclicos saturados o parcialmente insaturados, como se describe en el presente documento, que tienen de 3 a 10 miembros, en los que el sistema de anillos alifático está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento. Los grupos cicloalifáticos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, y ciclooctadienilo. En algunas realizaciones, el cicloalquilo tiene 3-6 carbonos. Los términos "cicloalifático", "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo", o "carbocíclico" también incluyen anillos alifáticos que están condensados a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tales como decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo alifático.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquileno" se refiere a un grupo cicloalquilo divalente. En ciertas realizaciones, un grupo cicloalquileno es un grupo 1,1-cicloalquileno (es decir, un anillo espiránico

condensado). Algunos grupos 1,1-cicloalquileno a modo de ejemplo incluyen . En otras realizaciones, un grupo cicloalquileno es un grupo 1,2-cicloalquileno o un grupo 1,3-cicloalquileno. Algunos grupos 1,2-cicloalquileno a

modo de ejemplo incluyen



El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo saturados de cadena

lineal o ramificada obtenidos a partir de un resto alifático que contiene entre uno y seis átomos de carbono por retirada de un átomo de hidrógeno individual. En algunas realizaciones, el grupo alquilo empleado en la invención contiene 1-5 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquilo empleado contiene 1-4 átomos de carbono. En aún otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-3 átomos de carbono. En otra realización más, el grupo alquilo  
 5 contiene 1-2 carbonos. Algunos ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, sec-pentilo, iso-pentilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, sec-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-decilo, n-undecilo, dodecilo, y similares.

El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, representa un grupo monovalente obtenido a partir  
 10 de un resto alifático de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono mediante la retirada de un átomo de hidrógeno individual. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo empleado en la invención contiene 2-6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo empleado en la invención contiene 2-5 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquenilo empleado en la invención contiene 2-4 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquenilo empleado contiene 2-3 átomos de carbono. Algunos grupos alquenilo  
 15 incluyen, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, y similares.

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo monovalente obtenido a partir de un resto alifático de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono mediante la retirada de un átomo de hidrógeno individual. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo empleado en la invención  
 20 contiene 2-6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo empleado en la invención contiene 2-5 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquinilo empleado en la invención contiene 2-4 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquinilo empleado contiene 2-3 átomos de carbono. Algunos grupos alquinilo representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-propinilo, y similares.

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor tal como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos que tienen un total de cinco a 10 miembros de anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático y en los que cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros de anillo. El término "arilo" se puede usar de forma intercambiable con la expresión "anillo de arilo". En  
 25 ciertas realizaciones de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromático que incluye, pero no se limita a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similar, que puede portar uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, y similares.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de un resto mayor, por ejemplo, "heteroaralquilo", o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen de 5 a 10 átomos de anillo, preferentemente 5, 6, o 9 átomos de anillo; que tienen 6, 10, o 14 electrones  $\pi$  compartidos en una disposición cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno, o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternarizada de un  
 35 nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluye, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizino, purinilo, naftiridinilo, y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usan en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está condensado con uno o más anillos de arilo, cicloalifáticos, o heterocíclicos, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Algunos ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizino, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede usar de forma intercambiable con las expresiones "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo", o el término "heteroaromático", cualquiera de cuyos términos incluye anillos que están opcionalmente  
 45 sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en el que las partes alquilo y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

Como se usan en el presente documento, los términos "heterociclo", y "heterocíclico", y las expresiones "radical heterocíclico", y "anillo heterocíclico" se usan de forma intercambiable se refieren a restos heterocíclicos estables monocíclicos de 4 a 7 miembros o bicíclicos de 7-10 miembros que están saturados o parcialmente insaturados, y que tienen, además de átomos de carbono, uno o más, preferentemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se han definido anteriormente. Cuando se usa por referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye nitrógeno sustituido. A modo de ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que  
 55 tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre a nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (tal como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (tal como en pirrolidinilo), o "NR" (tal como en pirrolidinilo N- sustituido).

Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos de anillo puede estar opcionalmente sustituido.  
 65 Algunos ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo,

- tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", y "heterociclilo", y las expresiones "anillo de heterociclilo", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico", y "radical heterocíclico", se usan de forma intercambiable en el presente documento, y también incluyen grupos en los que un anillo de heterociclilo está condensado con uno o más anillos de arilo, heteroarilo, o cicloalifáticos, tales como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahydroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo de heterociclilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono o bicíclico. El término "heterocicliilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en el que las partes alquilo y heterociclilo independientemente están opcionalmente sustituidas.
- 10 Como se usa en el presente documento, la expresión "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace entre átomos de anillo. La expresión "parcialmente insaturado" pretende incluir anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir restos de arilo o heteroarilo, como se definen en el presente documento.
- 15 El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo divalente. Una "cadena de alquileo" es un grupo polimetileno, es decir,  $-(CH_2)_n-$ , en el que *n* es un número entero positivo, preferentemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquileo sustituida es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno del metileno se reemplazan con un sustituyente. Algunos sustituyentes adecuados incluyen los que se describen posteriormente para un grupo alifático sustituido.
- 20 Como se define en el presente documento, una cadena de alquileo puede estar opcionalmente reemplazada con un grupo funcional. Una cadena de alquileo está "reemplazada" con un grupo funcional cuando una unidad de metileno interna se reemplaza con el grupo funcional. Algunos ejemplos de "grupos funcionales de interrupción" adecuados se describen en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones en el presente documento.
- 25 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", tanto si está precedido por el término "opcionalmente" como si no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. A menos que se indique otra cosa, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando se puede sustituir más de una posición de cualquier estructurada con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente las que dan como resultado la formación de compuestos estables y químicamente viables. El término "estable", como se usan en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a las condiciones que permiten su producción, detección y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los fines que se desvelan en el presente documento.
- 30 Algunos sustituyentes monovalentes de un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno;  $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ;  $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}Ph$ , que puede estar sustituido con  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$  que puede estar sustituido con  $R^\circ$ ;  $-CH=CHPh$ , que puede estar sustituido con  $R^\circ$ ;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-N_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ;  $-C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ;  $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)SR^\circ$ ;  $-SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(O)C(O)R^\circ$ ;  $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ;  $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ ;  $-S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ;  $-N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(NH)NR^\circ_2$ ;  $-P(O)_2R^\circ$ ;  $-P(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ;  $SiR^\circ_3$ ;  $-(alquileo\ C_{1-4}\ lineal\ o\ ramificado)O-N(R^\circ)_2$ ; o  $-(alquileo\ C_{1-4}\ lineal\ o\ ramificado)C(O)O-N(R^\circ)_2$ , en los que cada  $R^\circ$  puede estar sustituido como se define posteriormente y es independientemente hidrógeno, alifático  $C_{1-6}$ ,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ , o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o de arilo de 4-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de  $R^\circ$ , tomadas junto con su átomo o átomos intervinientes, forman un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 3-12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, que puede estar sustituido como se define posteriormente.
- 55 Algunos sustituyentes monovalentes adecuados de  $R^\circ$  (o del anillo formado tomando dos apariciones independientes de  $R^\circ$  junto con sus átomos intervinientes) son independientemente halógeno,  $-(CH_2)_{0-2}R^\circ$ ,  $-(haloR^\circ)$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OR^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\circ)_2$ ,  $-O(haloR^\circ)$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SR^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NHR^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NR^\circ_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SiR^\circ_3$ ,  $-OSiR^\circ_3$ ,  $-C(O)SR^\circ$ ,  $-(alquileo\ C_{1-4}\ lineal\ o\ ramificado)C(O)OR^\circ$ , o  $-SSR^\circ$  en los que cada  $R^\circ$  está sin sustituir o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre alifático  $C_{1-4}$ ,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ , o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o de arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. Algunos sustituyentes divalentes adecuados de un átomo de carbono saturado de  $R^\circ$  incluyen  $=O$  y  $=S$ .
- 65 Algunos sustituyentes divalentes de un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen

los siguientes: =O, =S, =NNR\*<sub>2</sub>, =NNHC(O)R\*, =NNHC(O)OR\*, =NNHS(O)<sub>2</sub>R\*, =NR\*, =NOR\*, -O(C(R\*<sub>2</sub>))<sub>2-3</sub>O- o -S(C(R\*<sub>2</sub>))<sub>2-3</sub>S-, en los que cada aparición independiente de R\* se selecciona entre hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido como se define posteriormente, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o de arilo de 5-6 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. Algunos sustituyentes divalentes adecuados que se unen a carbonos vecinales sustituidos de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: -O(CR\*<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>O-, en el que cada aparición independiente de R\* se selecciona entre hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido como se define posteriormente, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o de arilo de 5-6 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

Algunos sustituyentes adecuados del grupo alifático de R\* incluyen halógeno, -R\*, -(haloR\*), -OH, -OR\*, -O(haloR\*), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR\*, -NH<sub>2</sub>, -NHR\*, -NR\*<sub>2</sub>, o -NO<sub>2</sub>, en los que cada R\* está sin sustituir o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre alifático C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o de arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

Algunos sustituyentes adecuados de un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen -R<sup>†</sup>, -NR<sup>†</sup><sub>2</sub>, -C(O)R<sup>†</sup>, -C(O)OR<sup>†</sup>, -C(O)C(O)R<sup>†</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>†</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>†</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>†</sup><sub>2</sub>, -C(S)NR<sup>†</sup><sub>2</sub>, -C(NH)NR<sup>†</sup><sub>2</sub>, o -N(R<sup>†</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>†</sup>; en los que cada R<sup>†</sup> es independientemente hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido como se define posteriormente, -OPh sin sustituir, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o de arilo de 5-6 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, no obstante por la definición anterior, dos apariciones independientes de R<sup>†</sup>, tomadas junto con su átomo o átomos intervinientes forman un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 3-12 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

Algunos sustituyentes sustituibles del grupo alifático de R<sup>†</sup> son independientemente halógeno, -R\*, -(haloR\*), -OH, -OR\*, -O(haloR\*), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR\*, -NH<sub>2</sub>, -NHR\*, -NR\*<sub>2</sub>, o -NO<sub>2</sub>, en los que cada R\* está sin sustituir o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o de arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

### 3. Descripción de compuestos a modo de ejemplo:

Como se ha definido en términos generales anteriormente, cada uno de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se selecciona independientemente entre -R<sup>2</sup>, -halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>2</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -C(O)C(O)R<sup>2</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)-C(=NR<sup>2</sup>)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>2</sup>)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -C=NOR<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, y -OC(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, en los que R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento.

En ciertas realizaciones, cada uno de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se selecciona independientemente entre -R<sup>2</sup>, halo, -OR<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, o -OC(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>; en los que R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se selecciona independientemente entre -R<sup>2</sup>, halo, -OR<sup>2</sup>, y -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>. En otras realizaciones, cada uno de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es independientemente hidrógeno, halo, -OR<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C<sub>1-6</sub> o un anillo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado, o de arilo de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> se selecciona entre -R<sup>2</sup>, -halo, -CN, o -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>.

En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es R<sup>2</sup> o halo. En algunas realizaciones, R<sup>x</sup> es hidrógeno, CN, un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, o halo. En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es fluoro, cloro o bromo. En otras realizaciones, R<sup>x</sup> es cloro.

En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>x</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R<sup>x</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es un grupo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo opcionalmente sustituido. De acuerdo con una realización, R<sup>x</sup> es un grupo metilo opcionalmente sustituido. De acuerdo con otra realización, uno o más sustituyentes presentes en el grupo alifático C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, n-propilo, isopropilo, etilo o metilo incluyen -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, en el que R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, R<sup>x</sup> es -CF<sub>3</sub>.

Algunos grupos R<sup>x</sup> a modo de ejemplo incluyen los que se exponen en las **Tablas 1, 3, 4, y 5** de la sección de Ejemplos, véase posteriormente.

En ciertas realizaciones, R<sup>y</sup> se selecciona entre -R<sup>2</sup>, -OR<sup>2</sup>, o -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>y</sup> se selecciona

independientemente entre hidrógeno,  $-OR^2$ ,  $-N(R^2)_2$ , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático  $C_{1-6}$  o un anillo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado, o de arilo de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

5 En ciertas realizaciones,  $R^y$  es hidrógeno.

10 En algunas realizaciones,  $R^y$  es un grupo alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^y$  es un grupo alifático  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones,  $R^y$  es un grupo alqueno  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones,  $R^y$  es un grupo alqueno  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido. De acuerdo con una realización,  $R^y$  es un grupo alqueno  $C_{2-5}$  opcionalmente sustituido. De acuerdo con otra realización, los sustituyentes presentes en el grupo  $R^y$  alifático  $C_{1-6}$ , alifático  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  o alqueno  $C_{2-5}$  grupo incluyen grupos  $-(CH_2)_{0-4}OR^o$  o  $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$ , en los que  $R^o$  es como se ha definido anteriormente y en el presente documento.

15 En ciertas realizaciones,  $R^y$  es un anillo de arilo monocíclico o bicíclico  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones,  $R^y$  es un anillo de arilo bicíclico  $C_{8-10}$  opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^y$  es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido.

20 De acuerdo con una realización,  $R^y$  es un anillo monocíclico o bicíclico saturado de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones,  $R^y$  es un anillo bicíclico saturado 5,6- o 6,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones,  $R^y$  es un anillo monocíclico saturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otras realizaciones,  $R^y$  es un anillo monocíclico saturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

30 En ciertas realizaciones,  $R^y$  es un anillo monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones,  $R^y$  es un anillo monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otras realizaciones,  $R^y$  es un anillo monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno u oxígeno.

35 En ciertas realizaciones,  $R^y$  es un anillo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones,  $R^y$  es un anillo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otras realizaciones,  $R^y$  es un anillo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno u oxígeno.

45 Algunos grupos  $R^y$  a modo de ejemplo incluyen grupos octahidroazocinilo opcionalmente sustituido, tiociclopentanilo, tiociclohexanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiofenilo, ditiolanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, dioxanilo, tiofanilo, morfolinilo, oxatiolanilo, imidazolidinilo, oxatiolanilo, oxazolidinilo, o tiazolidinilo. En ciertas realizaciones,  $R^y$  es un grupo imidazolidinilo, oxatiolanilo, oxazolidinilo, o tiazolidinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^y$  es un grupo piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^y$  es un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido.

50 En ciertas realizaciones,  $R^y$  es un anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones,  $R^y$  es un anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otras realizaciones,  $R^y$  es un anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. De acuerdo con un aspecto,  $R^y$  es un anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones,  $R^y$  es un anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 átomo de nitrógeno, y un heteroátomo adicional seleccionado entre azufre u oxígeno. Algunos grupos  $R^y$  a modo de ejemplo incluyen un grupo pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiofenilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, o oxadiazolilo opcionalmente sustituido.

60 En ciertas realizaciones,  $R^y$  es un anillo de heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones,  $R^y$  es un anillo de heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En otras realizaciones,  $R^y$  es un anillo de heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. De acuerdo con un aspecto,  $R^y$  es un anillo de heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos átomos de nitrógeno. Algunos grupos  $R^y$  a modo de ejemplo incluyen un grupo piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, o tetrazinilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones,

R<sup>y</sup> es un grupo piridinilo opcionalmente sustituido.

5 En ciertas realizaciones, R<sup>y</sup> es un anillo monocíclico o bicíclico parcialmente insaturado de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, R<sup>y</sup> es un anillo monocíclico parcialmente insaturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otras realizaciones, R<sup>y</sup> es un grupo tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido.

10 En ciertas realizaciones, R<sup>y</sup> es un anillo de heteroarilo bicíclico aromático de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, R<sup>y</sup> es un anillo de heteroarilo 5,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otras realizaciones, R<sup>y</sup> es un anillo de heteroarilo 5,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, R<sup>y</sup> es un anillo de heteroarilo 5,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

20 En ciertas realizaciones, R<sup>y</sup> es un anillo de heteroarilo 6,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, R<sup>y</sup> es un anillo de heteroarilo 6,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otras realizaciones, R<sup>y</sup> es un anillo de heteroarilo 6,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. De acuerdo con un aspecto, R<sup>y</sup> es un anillo de heteroarilo 6,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Algunos grupos R<sup>y</sup> a modo de ejemplo incluyen un grupo benzofuranilo, tianftenilo, pirrolizino, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, o quinoxalinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>y</sup> es un grupo pirrolilpiridinilo, imidazopiridinilo, o purinilo. En otras realizaciones, R<sup>y</sup> es un grupo pirrolilpiridinilo.

30 En ciertas realizaciones, R<sup>y</sup> es -OR<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, R<sup>y</sup> es -OR<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno o un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>y</sup> es -OR<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R<sup>y</sup> es -OR<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. De acuerdo con un aspecto, R<sup>y</sup> es -OR<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R<sup>y</sup> es -OR<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-2</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>y</sup> es -OCH<sub>3</sub>. En otras realizaciones, R<sup>y</sup> es -OH. En otras realizaciones más, R<sup>y</sup> es -OR<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, y en el que cada R<sup>o</sup> se define y se describe en el presente documento.

40 En ciertas realizaciones, R<sup>y</sup> es -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, en el que R<sup>2</sup> se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento. En otras realizaciones, R<sup>y</sup> es -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, en el que cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R<sup>y</sup> es -NH<sub>2</sub>.

45 En ciertas realizaciones, R<sup>y</sup> es -NHR<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>y</sup> es -NHR<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R<sup>y</sup> es -NHR<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido. De acuerdo con un aspecto, R<sup>y</sup> es -NHR<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es un metilo o etilo opcionalmente sustituido. Algunos grupos R<sup>y</sup> a modo de ejemplo incluyen -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o -NH(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>), NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, y -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

50 En ciertas realizaciones, R<sup>y</sup> es -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, en el que cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno o un anillo de arilo monocíclico o bicíclico C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R<sup>y</sup> es -NHR<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es un anillo de arilo monocíclico o bicíclico C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R<sup>y</sup> es -NHR<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es un anillo de arilo monocíclico C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R<sup>y</sup> es -NHR<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es un anillo de arilo bicíclico C<sub>8-10</sub> opcionalmente sustituido.

60 En ciertas realizaciones, R<sup>y</sup> es -NHR<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es un anillo de heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, R<sup>y</sup> es -NHR<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otras realizaciones, R<sup>y</sup> es -NHR<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertos aspectos, R<sup>y</sup> es -NHR<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 átomos de nitrógeno.

65

En ciertas realizaciones,  $R^y$  es  $-NHR^2$ , en el que  $R^2$  es un anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones,  $R^y$  es  $-NHR^2$ , en el que  $R^2$  es un anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otras realizaciones,  $R^y$  es  $-NHR^2$ , en el que  $R^2$  es un anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones,  $R^y$  es  $-NHR^2$ , en el que  $R^2$  es un anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de nitrógeno, y otro heteroátomo seleccionado entre azufre u oxígeno.

En ciertas realizaciones,  $R^y$  es  $-NHR^2$ , en el que  $R^2$  es un anillo de heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones,  $R^y$  es  $-NHR^2$ , en el que  $R^2$  es un anillo de heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones,  $R^y$  es  $-NHR^2$  en el que  $R^2$  es un anillo de heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones,  $R^y$  es  $-NHR^2$ , en el que  $R^2$  es un anillo de heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, y 1 heteroátomo seleccionado entre azufre u oxígeno.

En ciertas realizaciones,  $R^y$  es  $-NHR^2$ , en el que  $R^2$  es un anillo de heteroarilo 5,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones,  $R^y$  es  $-NHR^2$ , en el que  $R^2$  es un anillo de heteroarilo 5,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otras realizaciones,  $R^y$  es  $-NHR^2$ , en el que  $R^2$  es un anillo de heteroarilo 5,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertos aspectos,  $R^y$  es  $-NHR^2$ , en el que  $R^2$  es un anillo de heteroarilo 5,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

En ciertas realizaciones,  $R^y$  es  $-NHR^2$ , en el que  $R^2$  es un anillo de heteroarilo 6,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones,  $R^y$  es  $-NHR^2$ , en el que  $R^2$  es un anillo de heteroarilo 6,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otras realizaciones,  $R^y$  es  $-NHR^2$ , en el que  $R^2$  es un anillo de heteroarilo 6,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertos aspectos,  $R^y$  es  $-NHR^2$ , en el que  $R^2$  es un anillo de heteroarilo 6,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

En ciertas realizaciones,  $R^y$  es  $-NHR^2$ , en el que  $R^2$  es un grupo pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, tetrazolilo, pirrolizínilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, pirrolilpiridinilo, indazolilo, cinolinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, tiofenilo, tiepinilo, tianafteñilo, furanilo, benzofuranilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, o oxadiazolilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^y$  es  $-NHR^2$ , en el que  $R^2$  es un grupo piridinilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, o isoxazolilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones,  $R^y$  es  $-NHR^2$ , en el que  $R^2$  es un grupo piridinilo, tiazolilo o isoxazolilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones,  $R^y$  es  $-N(R^2)_2$ , en el que dos  $R^2$  grupos en el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5-8 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones,  $R^y$  es  $-N(R^2)_2$ , en el que dos  $R^2$  en el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un grupo piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, octahidroazocinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^y$  es  $-N(R^2)_2$ , en el que dos  $R^2$  en el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un grupo piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En ciertos aspectos,  $R^y$  es  $-N(R^2)_2$ , en el que dos  $R^2$  en el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido.

Algunos grupos  $R^y$  a modo de ejemplo incluyen los que se exponen en la sección de Ejemplos, véase posteriormente.

En ciertas realizaciones,  $R^1$  es hidrógeno. En otras realizaciones,  $R^1$  es un grupo alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones,  $R^1$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^1$  es un grupo alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido. En ciertos aspectos,  $R^1$  es un grupo metilo o etilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones,  $R^1$  es un grupo metilo opcionalmente sustituido.

Como se ha definido anteriormente,  $L^1$  es un enlace directo o una cadena de alquileo  $C_{1-6}$  lineal o ramificada, opcionalmente sustituida. En algunas realizaciones,  $L^1$  es un enlace directo. En ciertas realizaciones,  $L^1$  es una cadena de alquileo  $C_{1-5}$  lineal o ramificada, opcionalmente sustituida. En algunas realizaciones,  $L^1$  es una cadena de alquileo  $C_{1-4}$  lineal o ramificada, opcionalmente sustituida. En otras realizaciones,  $L^1$  es una cadena de alquileo  $C_{1-3}$  lineal o ramificada, opcionalmente sustituida. De acuerdo con algunas realizaciones,  $L^1$  es una cadena de

alquileo C<sub>1-2</sub> lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

En ciertas realizaciones, L<sup>1</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1</sub> lineal o ramificada, opcionalmente sustituida. En algunas realizaciones, L<sup>1</sup> es una cadena de alquileo C<sub>2</sub> lineal o ramificada, opcionalmente sustituida. En otras realizaciones, L<sup>1</sup> es una cadena de alquileo C<sub>3</sub> lineal o ramificada, opcionalmente sustituida. De acuerdo con algunas realizaciones, L<sup>1</sup> es una cadena de alquileo C<sub>4</sub> lineal o ramificada, opcionalmente sustituida. En ciertos aspectos, L<sup>1</sup> es una cadena de alquileo C<sub>5</sub> lineal o ramificada, opcionalmente sustituida. In otros aspectos, L<sup>1</sup> es una cadena de alquileo C<sub>6</sub> lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

En ciertas realizaciones, L<sup>1</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1-6</sub> lineal, opcionalmente sustituida. En algunas realizaciones, L<sup>1</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1-6</sub> lineal. En otras realizaciones, L<sup>1</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1-6</sub> ramificada, opcionalmente sustituida. En ciertos aspectos, L<sup>1</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1-6</sub> ramificada. En ciertas realizaciones, L<sup>1</sup> es -CH(alquil C<sub>1-6</sub>)-, -CH(alquil C<sub>1-5</sub>)-, -CH(alquil C<sub>1-4</sub>)-, -CH(alquil C<sub>1-3</sub>)- o -CH(alquil C<sub>1-2</sub>)-. En ciertas realizaciones, L<sup>1</sup> es -CH(CH<sub>3</sub>)-. Algunos grupos L<sup>1</sup> a modo de ejemplo incluyen -CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CF<sub>3</sub>)-, -CH(CHF<sub>2</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>F)-, -CH(CH<sub>2</sub>OH)-, -CH(CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)- -CH(OCH<sub>3</sub>)-, -CH(NHCH<sub>3</sub>)-, -CH(N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -CH(SCH<sub>3</sub>)-, -CH(=O)- y -C(=CH<sub>2</sub>)-.

Algunos grupos L<sup>1</sup> a modo de ejemplo incluyen los que se exponen en las **Tablas 2, 3, 4, y 5** en la sección de Ejemplos, véase posteriormente.

Como se ha definido en términos generales anteriormente, Cy<sup>1</sup> es de un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, Cy<sup>1</sup> es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otras realizaciones, Cy<sup>1</sup> es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertos aspectos, Cy<sup>1</sup> es un anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otras realizaciones, Cy<sup>1</sup> es un anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno y oxígeno. En algunas realizaciones, Cy<sup>1</sup> es un anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno y azufre.

Algunos grupos Cy<sup>1</sup> a modo de ejemplo incluyen un grupo pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiofenilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, o oxadiazolilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, Cy<sup>1</sup> es un grupo tiazolilo o isoxazolilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, Cy<sup>1</sup> es un grupo tiazolilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Cy<sup>1</sup> es un grupo tiazolilo sin sustituir. En ciertos aspectos, Cy<sup>1</sup> es un grupo isoxazolilo opcionalmente sustituido. De acuerdo con otro aspecto, Cy<sup>1</sup> es un grupo isoxazolilo sin sustituir.

En otras realizaciones, Cy<sup>1</sup> es un anillo parcialmente insaturado o de arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 nitrógenos. En ciertas realizaciones, Cy<sup>1</sup> es un anillo de piridina o pirimidina opcionalmente sustituido.

Algunos grupos Cy<sup>1</sup> a modo de ejemplo incluyen los que se exponen en la sección de Ejemplos, véase posteriormente.

Como se ha definido anteriormente en términos generales, L<sup>2</sup> es un enlace directo, o es una cadena de alquileo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificada, opcionalmente sustituida en la que 1 o 2 unidades de metileno de L<sup>2</sup> se reemplazan opcional e independientemente con -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -C(O)O-, o un cicloalquileo de 3-6 miembros. En ciertas realizaciones, L<sup>2</sup> es un enlace directo.

En ciertas realizaciones, L<sup>2</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificada, opcionalmente sustituida en la que 1 o 2 unidades de metileno de L<sup>2</sup> se reemplazan con -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -OC(O)- o -C(O)O-; en los que cada R es como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, L<sup>2</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificada, opcionalmente sustituida en la que 1 o 2 unidades de metileno de L<sup>2</sup> se reemplazan con -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>OC(O)-, o -C(O)O-. En otras realizaciones, L<sup>2</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1-2</sub> lineal o ramificada, opcionalmente sustituida en la que 1 unidad de metileno de L<sup>2</sup> se reemplaza con -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, o -C(O)O-. En ciertos aspectos, L<sup>2</sup> es -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, o -C(O)O-. En otras realizaciones, L<sup>2</sup> es -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, o -C(O)O-. En ciertos aspectos, L<sup>2</sup> es -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-. En ciertas realizaciones, L<sup>2</sup> es -C(O)N(H)- o -N(H)C(O)-. En ciertas realizaciones, L<sup>2</sup> es -C(O)N(H)-.

Algunos grupos  $L^2$  a modo de ejemplo incluyen los que se exponen en la sección de Ejemplos, véase posteriormente.

5 Como se ha definido anteriormente en términos generales,  $Cy^2$  es un anillo monocíclico, bicíclico, o tricíclico, saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5-14 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

En algunas realizaciones,  $Cy^2$  es fenilo opcionalmente sustituido.

10 En ciertas realizaciones,  $Cy^2$  es un anillo monocíclico, saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otras realizaciones,  $Cy^2$  es un anillo monocíclico, saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

15 En ciertas realizaciones,  $Cy^2$  es un anillo monocíclico, saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones,  $Cy^2$  es un anillo monocíclico, saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otras realizaciones,  $Cy^2$  es un anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otras realizaciones más,  $Cy^2$  es un anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno. Algunos grupos  $Cy^2$  a modo de ejemplo incluyen un grupo pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiofenilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, o oxadiazolilo opcionalmente sustituido.

20 En ciertas realizaciones,  $Cy^2$  es un anillo monocíclico, saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones,  $Cy^2$  es un anillo monocíclico, saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otras realizaciones,  $Cy^2$  es un anillo de heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 átomos de nitrógeno. En ciertos aspectos,  $Cy^2$  es un anillo de heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones,  $Cy^2$  es un anillo de heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. Algunos grupos  $Cy^2$  a modo de ejemplo incluyen un grupo piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, o tetrazinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $Cy^2$  es un grupo piridinilo, pirimidinilo o piridazinilo opcionalmente sustituido.

30 En ciertas realizaciones,  $Cy^2$  es un anillo bicíclico, saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones,  $Cy^2$  es un anillo bicíclico, saturado, parcialmente insaturado, o aromático 5,5-condensado, 5,6-condensado, o 6,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otras realizaciones,  $Cy^2$  es un anillo de heteroarilo 5,5-condensado, 5,6-condensado, o 6,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertos aspectos,  $Cy^2$  es un anillo de heteroarilo 5,5-condensado, 5,6-condensado, o 6,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 1-4 átomos de nitrógeno. En otras realizaciones,  $Cy^2$  es un anillo de heteroarilo 5,6-condensado opcionalmente sustituido que tiene 1-4 átomos de nitrógeno. Algunos grupos  $Cy^2$  a modo de ejemplo incluyen un grupo pirrolizinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, imidazopiridinilo, indazolilo, purinilo, cinolinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, tianafteñilo, o benzofuranilo opcionalmente sustituido. En ciertos aspectos,  $Cy^2$  es un grupo benzoimidazolilo, imidazopiridinilo o purinilo opcionalmente sustituido.

40 En ciertas realizaciones,  $Cy^2$  es un anillo carbocíclico monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $Cy^2$  es un anillo carbocíclico monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $Cy^2$  es un anillo carbocíclico monocíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En ciertos aspectos,  $Cy^2$  es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido. De acuerdo con una realización,  $Cy^2$  es un anillo carbocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más,  $Cy^2$  es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

50 En ciertas realizaciones,  $Cy^2$  es un anillo bicíclico, saturado, parcialmente insaturado, o aromático 5,5-condensado, 5,6-condensado, o 6,6-condensado opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $Cy^2$  es un anillo bicíclico aromático 5,5-condensado, 5,6-condensado, o 6,6-condensado opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $Cy^2$  es un grupo naftalenilo, indanilo o indenilo opcionalmente sustituido.

60 En ciertas realizaciones,  $Cy^2$ , como se ha descrito anteriormente y en el presente documento, está opcionalmente

sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -R°, -halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR°, -SR°, -N(R°)<sub>2</sub>, -C(O)R°, -CO<sub>2</sub>R°, -C(O)C(O)R°, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R°, -S(O)R°, -S(O)<sub>2</sub>R°, -C(O)N(R°)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R°)<sub>2</sub>, -OC(O)R°, -N(R°)C(O)R°, -N(R°)N(R°)<sub>2</sub>, -C=NN(R°)<sub>2</sub>, -C=NOR°, -N(R°)C(O)N(R°)<sub>2</sub>, -N(R°)SO<sub>2</sub>N(R°)<sub>2</sub>, -N(R°)SO<sub>2</sub>R°, o -OC(O)N(R°)<sub>2</sub>; en los que R° es como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento. En otras realizaciones, Cy<sup>2</sup> está

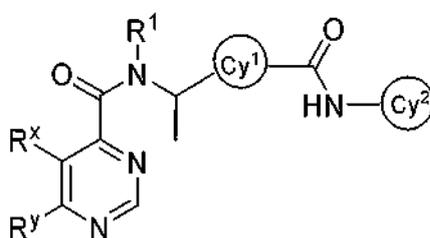
5 opcionalmente sustituido con alifático C<sub>1-6</sub> o halógeno. En algunas realizaciones, Cy<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con Cl, F, CF<sub>3</sub>, o alquilo C<sub>1-4</sub>. Algunos sustituyentes a modo de ejemplo de Cy<sup>2</sup> incluyen metilo, terc-butilo, y 1-metilciclopropilo. En otras realizaciones, Cy<sup>2</sup> está mono o disustituido. En ciertos aspectos, Cy<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido en la posición *meta* o *para* con uno cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente. En algunas realizaciones, Cy<sup>2</sup> está sustituido con R°, en el que R° es un anillo saturado, parcialmente insaturado, o de

10 arilo de 4-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

Algunos grupos Cy<sup>2</sup> a modo de ejemplo incluyen los que se exponen en las **Tablas 2, 3, 4, y 5** en la sección de Ejemplos, véase posteriormente.

15

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II:

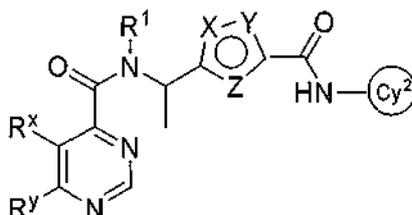


II

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:  
 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>x</sup>, y R<sup>y</sup> es como se define en la reivindicación 1;  
 Cy<sup>1</sup> es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y  
 Cy<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno.

25

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II':



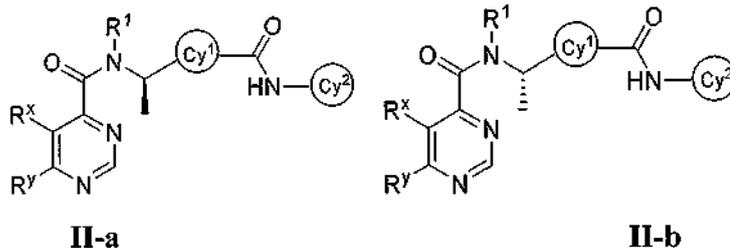
II'

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:  
 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>x</sup>, y R<sup>y</sup> es como se define en la reivindicación 1;  
 cada uno de X, Y, y Z es independientemente -CH-, nitrógeno, oxígeno, y azufre, en la que al menos uno de X, Y, o Z es un heteroátomo y el círculo representado dentro del anillo que contiene X, Y, y Z indica que dicho anillo es aromático; y  
 Cy<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno.

35

Otro aspecto más de la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas II-a y II-b:

40

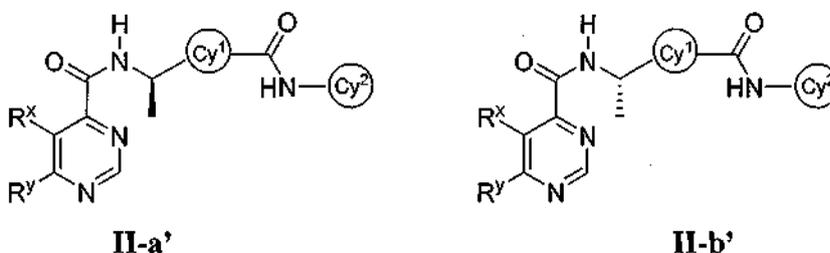


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada uno de  $R^1$ ,  $R^x$ , y  $R^y$  es como se define en la reivindicación 1;

- 5  $Cy^1$  es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y  
 $Cy^2$  es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno.

- 10 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas **II-a'** y **II-b'**:



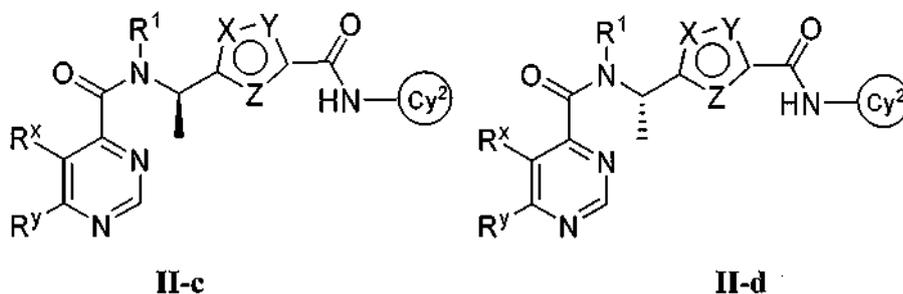
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada uno de  $R^x$ , y  $R^y$  es como se define en la reivindicación 1;

$Cy^1$  es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y

$Cy^2$  es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno.

- 20 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **II-a** o **II-b** en la que  $Cy^1$  es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Tales compuestos se representan mediante las fórmulas **II-c** y **II-d**:



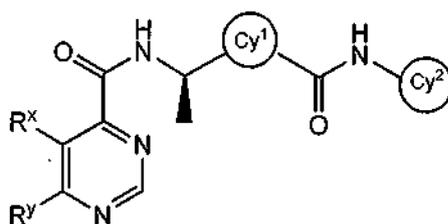
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

cada uno de  $R^1$ ,  $R^x$ , y  $R^y$  es como se define en la reivindicación 1;

cada uno de X, Y, y Z es independientemente -CH-, nitrógeno, oxígeno, y azufre, en las que al menos uno de X, Y, o Z es un heteroátomo y el círculo representado dentro del anillo que contiene X, Y, y Z indica que dicho anillo es aromático; y

$Cy^2$  es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno.

- 35 De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula **II-a'**:



II-a'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

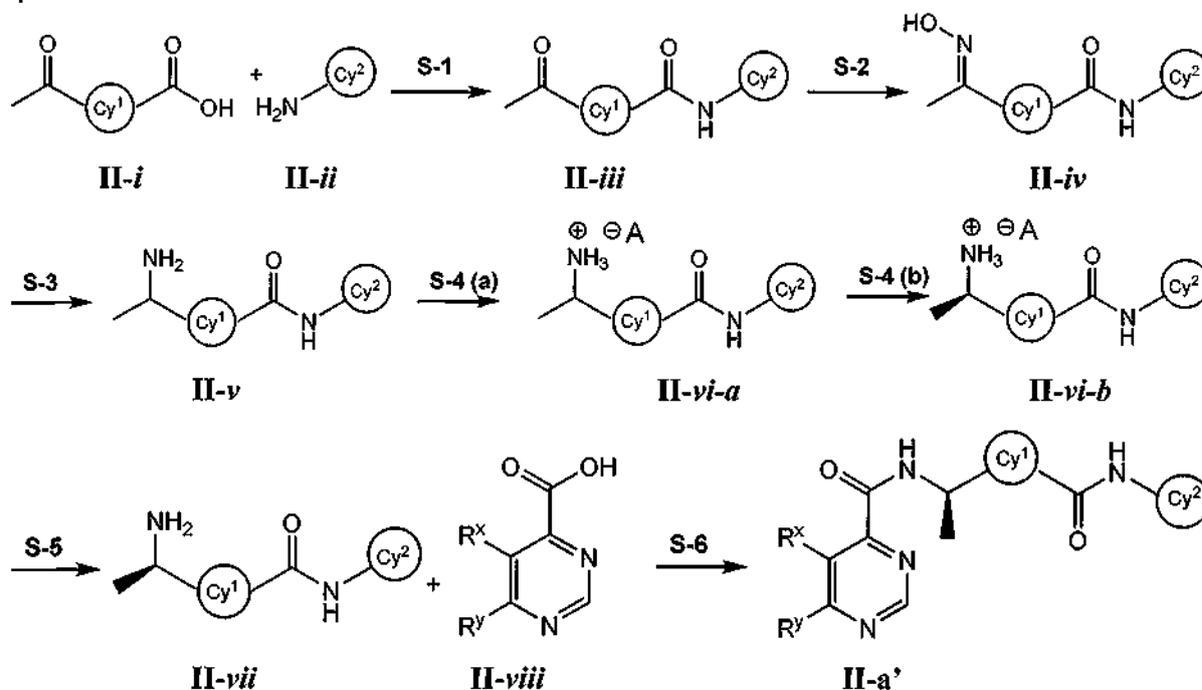
cada uno de  $R^x$  y  $R^y$  es como se define en la reivindicación 1;

$Cy^1$  es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

y  $Cy^2$  es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno,

en la que dicho método comprende las etapas que se representan en el siguiente Esquema II.

## Esquema II



en el que cada  $Cy^1$  y  $Cy^2$  es como se define en la reivindicación 1 y  $A^-$  es un anión quiral adecuado.

En la etapa anterior **S-1**, un compuesto de fórmula **II-i** se acopla a un compuesto de fórmula **II-ii**. Tal acoplamiento de un grupo ácido carboxílico con una amina se puede llevar a cabo usando métodos bien conocidos por el experto habitual en la materia. En ciertas realizaciones, el resto ácido carboxílico de la fórmula **II-i** se activa antes del acoplamiento. En algunas realizaciones, el resto ácido carboxílico se convierte en un grupo haluro de acilo antes del acoplamiento. En otra realización, el resto ácido carboxílico se trata con un reactivo adecuado para formar el cloruro de acilo del mismo que a continuación se acopla al resto amina del compuesto **II-ii** para formar un compuesto de fórmula **II-iii**. Tales reactivos para formar haluros de acilo son bien conocidos por el experto habitual en la materia e incluyen cloruro de oxalilo y cloruro de tionilo, por nombrar algunos. En ciertas realizaciones, el haluro de acilo de fórmula **II-iii** se puede usar directamente en la etapa **S-2** sin aislamiento o purificación.

En la etapa **S-2**, el resto cetona de la fórmula **II-iii** se convierte en el resto oxima de la fórmula **II-iv**. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula **II-iii** se trata con hidroxilamina para formar un compuesto de fórmula **II-iv**. En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula **II-iv** tiene una configuración E:Z de aproximadamente 1:1 con respecto al enlace -C=N-. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **II-iv** que está al menos aproximadamente un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 %, o un 100 % en la configuración E con respecto al enlace -C=N-. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **II-iv** que está al menos aproximadamente un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 %, o un 100 % en la configuración Z con respecto al enlace -C=N-.

97 %, 98 %, 99 %, o un 100 % en la configuración Z con respecto al enlace -C=N-.

En la etapa **S-3**, el resto oxima de la fórmula **II-iv** se convierte en el grupo amina de la fórmula **II-v**. En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula **II-iv** se trata con cinc en polvo y ácido acético en un alcohol para formar un compuesto de fórmula **II-v**. En ciertas realizaciones, el alcohol es un alcohol C<sub>4-6</sub>. En algunas realizaciones, el alcohol es 1-butanol o pentanol.

En la etapa **S-4 (a)**, el compuesto racémico **II-v** se trata con un agente quirral para formar una sal diastereomérica de fórmula **II-vi-a**. En ciertas realizaciones, el ácido quirral tiene dos restos carboxilato tal como con, por ejemplo, ácido tartárico o un derivado del mismo. En algunas realizaciones, el ácido quirral es ácido ditoluoil tartárico. La expresión "agente quirral" significa un grupo enriquecido enantioméricamente que se puede unir iónica o covalentemente al nitrógeno de un compuesto de fórmula **II-v** para formar **II-vi-a**. Como se usa en el presente documento, la expresión "enriquecido enantioméricamente", como se usa en el presente documento significa que un enantiómero constituye al menos un 85 % de la preparación. En ciertas realizaciones, la expresión enriquecido enantioméricamente significa que al menos un 90 % de la preparación es uno de los enantiómeros. En otras realizaciones, la expresión significa que al menos un 95 % de la preparación es uno de los enantiómeros.

Los agentes quirales que se unen iónicamente a dicho nitrógeno incluyen, por ejemplo, ácidos quirales. Cuando el agente quirral es un ácido quirral, el ácido forma una sal diastereomérica con el nitrógeno. Los diastereómeros resultantes se separan a continuación mediante medios físicos adecuados. Algunos ejemplos de ácidos quirales incluyen, pero no se limitan a, ácido tartárico y derivados de ácido tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido alcanforsulfónico, y ácido de Mosher, entre otros. En ciertas realizaciones, el ácido quirral es ácido ditoluoil-D-tartárico. En otras realizaciones, el ácido quirral es ácido ditoluoil-L-tartárico. Se conocen en la técnica otros agentes quirales que se pueden unir covalentemente al nitrógeno. Algunos ácidos quirales a modo de ejemplo incluyen (-) ácido alcanforsulfónico; (+) ácido tartárico; (-) ácido málico; (-) N-acetil-L-leucina; (-) ácido di-toluloil-L-tartárico; (+) ácido desoxicólico; (-) ácido quínico; (+) ácido alcanfórico; (-) N-BOC-alanina; (-) ácido tartárico; (+) ácido di-toluloil-D-tartárico; (+) ácido alcanforsulfónico; (+) ácido dibenzoil-D-tartárico; (+) ácido L-citramálico; (+) ácido S-acetil mandélico; y (+) BOC-isoleucina.

En la etapa **S-4 (b)**, se obtiene una sal diastereomérica de fórmula **II-vi-b** a través de medios físicos adecuados. En algunas realizaciones, "medios físicos adecuados" se refiere a cristalización preferente, trituración, o suspensión de la sal diastereomérica formada la etapa **S-4 (a)** anterior. En ciertas realizaciones, se obtiene una sal diastereomérica de fórmula **II-vi-b** a través de suspensión. En otras realizaciones, la cristalización se consigue en un disolvente prótico. En otras realizaciones más, el disolvente prótico es un alcohol. Se ha de entender que la cristalización se puede conseguir usando un disolvente prótico individual o una combinación de uno o más disolventes próticos. Tales disolventes y mezclas de disolventes se conocen bien por parte del experto habitual en la materia e incluyen, por ejemplo, uno o más alcoholes de alquilo lineales o ramificados. En ciertas realizaciones, la cristalización se consigue en alcohol isopropílico y agua.

En la etapa **S-4(a)**, se añade un ácido quirral a un compuesto de fórmula **II-v** para formar un compuesto de fórmula **II-vi-a**. En ciertas realizaciones, se añade una cantidad equimolar de ácido quirral. En otras realizaciones, se añade una cantidad estequiométrica de ácido quirral. En algunas realizaciones, se añaden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,75 equivalentes molares de ácido quirral. Como se usa en el presente documento, el término "cantidad estequiométrica" representa que el ácido quirral se usa en menos de 1 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula **II-v**.

En ciertas realizaciones, la sal diastereomérica de fórmula **II-vi** comprende una cantidad equimolar de ácido quirral y amina. En otras realizaciones, la sal diastereomérica de fórmula **II-vi** comprende a una cantidad subestequiométrica de ácido quirral. En algunas realizaciones, la sal diastereomérica de fórmula **II-vi** es un dihidrato.

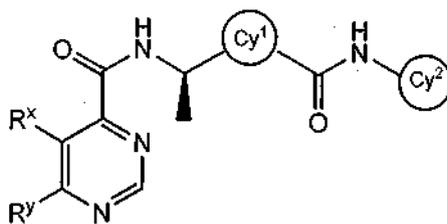
Debería ser fácilmente evidente para los expertos en la materia que el enriquecimiento enantiomérico de un enantiómero en el compuesto **II-vi-b** (es decir, resultante de cristalización preferente, trituración, o resuspensión) cause un enriquecimiento enantiomérico en el licor madre de la otra forma enantiomérica. Por lo tanto, de acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un método para mejorar el porcentaje de exceso enantiomérico ("% ee") de un compuesto racémico de fórmula **II-vi-a** o un compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula **II-vi-b**.

En la etapa **S-5**, la sal diastereomérica de fórmula **VI-vi-b** se trata con una base adecuada para obtener un compuesto de fórmula **II-vii**. También se preparan bases libres de acuerdo con la invención, por ejemplo, poniendo en contacto un compuesto de fórmula **VI-vi-b** con una base adecuada en presencia de un disolvente adecuado para la formación de la base libre. En ciertas realizaciones, el disolvente adecuado es uno o más disolventes apróticos polares mezclados opcionalmente con un disolvente prótico. En algunas realizaciones, el disolvente adecuado es un éter mezclado con un alcohol. En otras realizaciones, el disolvente adecuado es terc-butil metil éter y metanol o terc-butil metil éter y acetona. Tales bases adecuadas incluyen bases inorgánicas fuertes, es decir, las que se disocian completamente en agua con formación de anión hidróxido. Algunas bases adecuadas a modo de ejemplo incluyen hidróxidos metálicos, incluyendo hidróxido sódico e hidróxido potásico. En algunas realizaciones, la base es una

base de carbonato, por ejemplo bicarbonato sódico.

En la etapa **S-6**, un compuesto de fórmula **II-vii** se acopla a un compuesto de fórmula **II-viii** para formar un compuesto de fórmula **II-a**. Tales reacciones de acoplamiento se conocen bien en la técnica. En ciertas realizaciones, el acoplamiento se consigue con un reactivo de acoplamiento de cuatro. Tales reactivos se conocen bien en la técnica e incluyen, por ejemplo, DCC, HATU, y EDC, entre otros. En otras realizaciones, el resto de ácido carboxílico se activa para su uso en la reacción de acoplamiento. Tal activación incluye la formación de un haluro de ácido, el uso de un reactivo de Mukaiyama, y similares. Estos métodos, y otros, se conocen por parte del experto habitual en la materia, por ejemplo, véase, "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 5ª Ed., pp. 351-357, John Wiley & Sons, N.Y.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula **II-a'**:



**II-a'**

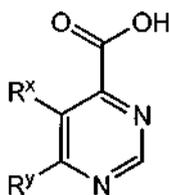
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada uno de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es como se define en la reivindicación 1;

Cy<sup>1</sup> es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y

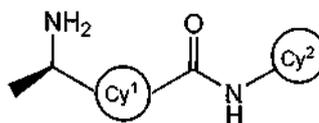
Cy<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno,

que comprende la etapa de acoplamiento un compuesto de fórmula **II-viii**:



**II-viii**

en la que cada uno de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es como se define en la reivindicación 1; con un compuesto de fórmula **II-vii**:



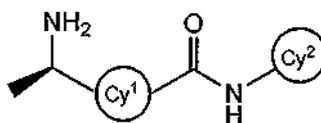
**II-vii**

en la que:

Cy<sup>1</sup> es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y

Cy<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno, para formar el compuesto de fórmula **II-a'**.

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula **II-vii**:



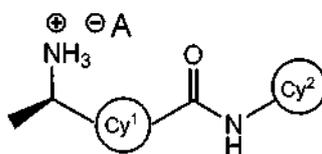
**II-vii**

en la que:

- 5  $Cy^1$  es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y  $Cy^2$  es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno,

se prepara a partir de un compuesto de fórmula **II-vi-b**:

10



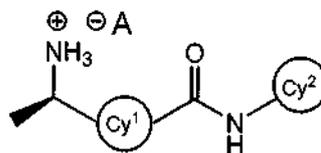
**II-vi-b**

en la que  $A^-$  es un anión quiral adecuado,

comprendiendo la etapa de tratamiento del compuesto de fórmula **II-vi-b** con una base adecuada para formar un compuesto de fórmula **II-vii**.

15

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula **II-vi-b**:



**II-vi-b**

20

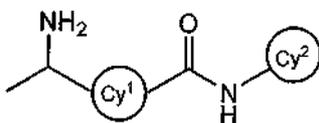
en la que:

$A^-$  es un anión quiral adecuado;

$Cy^1$  es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y

- 25  $Cy^2$  es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno,

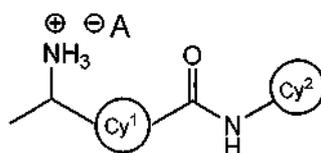
se prepara a partir de un compuesto de fórmula **II-v**:



**II-v,**

comprendiendo las etapas de:

- 30 (a) tratar el compuesto de fórmula **II-v** con un agente quiral para formar un compuesto de fórmula **II-vi-a**:

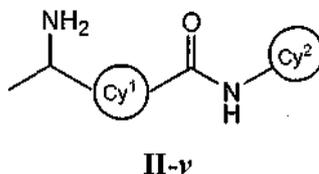


**II-vi-a**

y

(b) separar los diastereómeros resultantes mediante medios físicos adecuados para obtener un compuesto de fórmula **II-vi-b**.

5 En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula **II-v**:



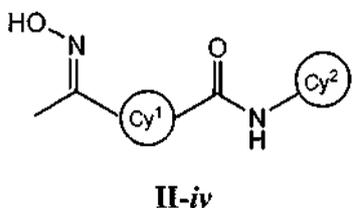
en la que:

10  $Cy^1$  es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y

$Cy^2$  es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno,

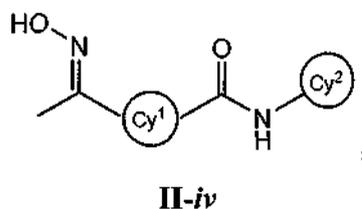
se prepara a partir de un compuesto de fórmula **II-iv**:

15



comprendiendo la etapa de convertir el resto de oxima de la fórmula **II-iv** en el grupo amina de la fórmula **II-v**.

20 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula **II-iv**:



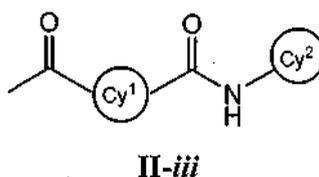
en la que:

25  $Cy^1$  es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y

$Cy^2$  es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno,

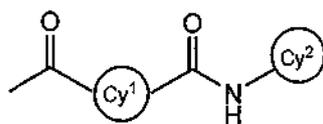
comprendiendo la etapa de tratar un compuesto de fórmula **II-iii**:

30



con hidroxilamina para formar el compuesto de fórmula **II-iv**.

35 En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula **II-iii**:



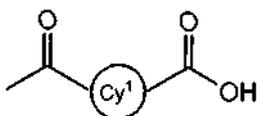
**II-iii**

en la que:

Cy<sup>1</sup> es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

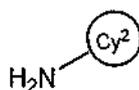
5 y Cy<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno,

se prepara por acoplamiento de un compuesto de fórmula II-i:



**II-i**

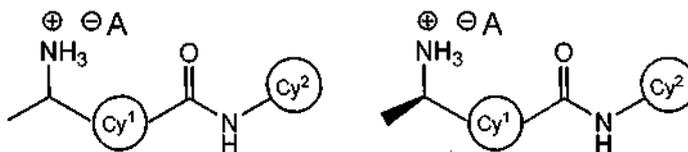
10 en la que Cy<sup>1</sup> es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, con un compuesto de fórmula II-ii:



**II-ii**

15 en la que Cy<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno.

20 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II-vi-a o II-vi-b:

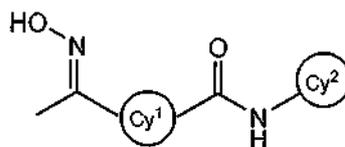


**II-vi-a**

**II-vi-b**

25 en la que cada uno de Cy<sup>1</sup>, Cy<sup>2</sup> y A<sup>-</sup> es como se define en el presente documento.

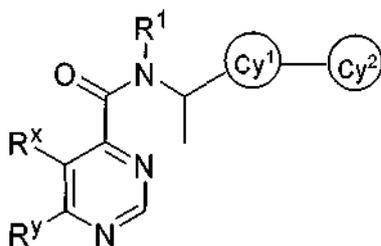
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II-iv:



**II-iv**

30 en la que cada uno de Cy<sup>1</sup> y Cy<sup>2</sup> es como se define en el presente documento.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III:



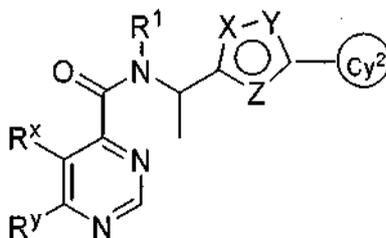
III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>x</sup>, y R<sup>y</sup> es como en la reivindicación 1;

- 5 Cy<sup>1</sup> es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y  
 Cy<sup>2</sup> es un anillo bicíclico, saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

- 10 De acuerdo con ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III':



III'

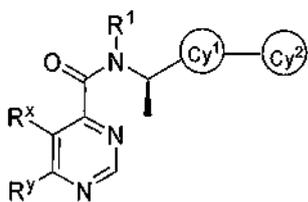
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>x</sup>, y R<sup>y</sup> es como se define en la reivindicación 1;

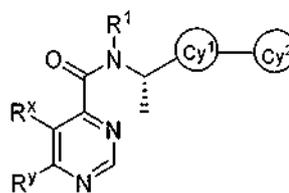
cada uno de X, Y, y Z es independientemente -CH-, nitrógeno, oxígeno, y azufre, en la que al menos uno de X, Y, o Z es un heteroátomo y el círculo representado dentro del anillo que contiene X, Y, y Z indica que dicho anillo es aromático; y

- 20 Cy<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno.

En ciertos aspectos, la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas III-a y III-b:



III-a



III-b

- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

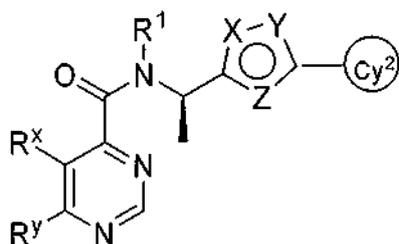
cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>x</sup>, y R<sup>y</sup> es como se define en la reivindicación 1;

Cy<sup>1</sup> es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y

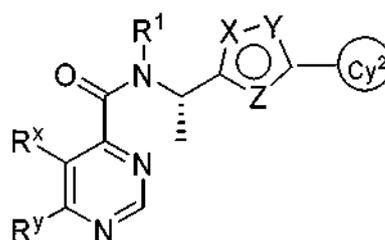
- 30 Cy<sup>2</sup> es un anillo bicíclico, saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III-a o III-b en la que Cy<sup>1</sup> es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Tales compuestos se representan mediante las fórmulas III-c y III-d:

- 35



III-c



III-d

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que:

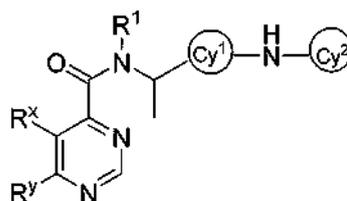
cada uno de  $R^1$ ,  $R^x$ , y  $R^y$  es como se define en la reivindicación 1;

cada uno de X, Y, y Z es independientemente -CH-, nitrógeno, oxígeno, y azufre, en la que al menos uno de X, Y, o Z es un heteroátomo y el círculo representado dentro del anillo que contiene X, Y, y Z indica que dicho anillo es aromático; y

$Cy^2$  es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno.

En ciertas realizaciones, cada uno de  $R^1$ ,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $Cy^1$ , y  $Cy^2$  se selecciona entre los grupos que se representan en las **Tablas 1-5**, véase posteriormente.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **IV**:



IV

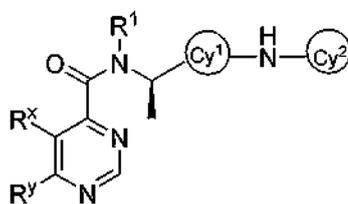
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada uno de  $R^1$ ,  $R^x$ , y  $R^y$  es como se define en la reivindicación 1;

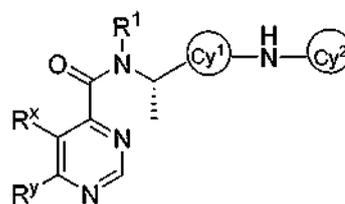
$Cy^1$  es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y

$Cy^2$  es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno.

Otro aspecto más de la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas **IV-a** y **IV-b**:



IV-a



IV-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

cada uno de  $R^1$ ,  $R^x$ , y  $R^y$  es como se define en la reivindicación 1;

$Cy^1$  es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y

$Cy^2$  es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **IV**, **IV-a**, o **IV-b** en la que  $Cy^1$  es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre

nitrógeno, oxígeno, y azufre.

Algunos compuestos a modo de ejemplo de la presente invención se exponen en los Ejemplos en las **Tablas 3, 4, y 5**, véase posteriormente. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los que se exponen en la **Tabla 3**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los que se exponen en la **Tabla 4**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los que se exponen en la **Tabla 5**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

#### 4. Usos, formulación y administración

##### Composiciones farmacéuticamente aceptables

Como se ha discutido anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de proteína quinasas (por ejemplo, quinasa Raf), y de ese modo los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones mediadas por quinasa Raf. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por Raf. Como se usa en el presente documento, la expresión "trastorno mediado por Raf" incluye enfermedades, trastornos, y afecciones mediados por quinasa Raf. Tales trastornos mediados por Raf incluyen melanoma, leucemia, o cánceres tales como cáncer de colon, mama, gástrico, ovario, pulmón, cerebro, laringe, cuello uterino, renal, sistema linfático, tracto genitourinario (incluyendo vejiga y próstata), estómago, óseo, linfoma, melanoma, glioma, tiroideo papilar, neuroblastoma, y pancreático.

Los trastornos mediados por Raf incluyen además enfermedades que afectan a mamíferos que se caracterizan por proliferación celular. Tales enfermedades incluyen, por ejemplo, trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales, y enfermedades metabólicas. Los trastornos proliferativos de vasos sanguíneos incluyen, por ejemplo, artritis y reestenosis. Los trastornos fibróticos incluyen, por ejemplo, cirrosis hepática y aterosclerosis. Los trastornos proliferativos de células mesangiales incluyen, por ejemplo, glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo a trasplante de órgano, y glomerulopatías. Los trastornos metabólicos incluyen, por ejemplo, psoriasis, diabetes mellitus, curación crónica de heridas, inflamación, y enfermedades neurodegenerativas.

En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en el que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos que se describen en el presente documento, y comprenden opcionalmente un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden opcionalmente además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se ha de entender que ciertos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para tratamiento o, cuando sea apropiado, en forma de un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. De acuerdo con la presente invención, los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de tales ésteres, o cualquier otro aducto o derivado que, tras administración a un paciente con necesidad, sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se describe de otro modo en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica, o similar, y se ofrecen con una proporción beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal o sal de un éster al menos básicamente no tóxica de un compuesto de la presente invención que, tras administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito o residuo activo inhibidor del mismo. Como se usan el presente documento, la expresión "metabolito o residuo inhibidor del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo es también un inhibidor de una quinasa Raf.

Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, **66**, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Algunos ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-

naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales obtenidas a partir de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y  $N^+$ (alquil  $C_{1-4}$ )<sub>4</sub>. La presente invención también prevé la cuaternarización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos que se desvelan en el presente documento. Se pueden obtener productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante tal cuaternarización. Algunas sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Algunas sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil sulfonato inferior y aril sulfonato.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden además un vehículo, adyuvante, o excipiente farmacéuticamente aceptable que, como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulgentes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, que sean adecuados para la forma de dosificación particular deseada. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) desvela diversos vehículos que se usan en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto salvo que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico indeseable o que interactúe de otro modo de una forma perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso está dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, copolímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de girasol; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como también pueden estar presentes en la composición agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes, de acuerdo con el juicio del formulador.

#### **Uso de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables**

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos que se pueden someter a ensayo en cualquiera de los ensayos disponibles conocidos en la técnica para identificar compuestos que tienen actividad inhibitoria de quinasa. Por ejemplo, el ensayo puede ser celular o no celular, *in vivo* o *in vitro*, en formato de alto o bajo rendimiento, etc.

En ciertas realizaciones a modo de ejemplo, los compuestos de la presente invención se sometieron a ensayo para su capacidad para inhibir proteína quinasas, más específicamente Raf.

De ese modo, en un aspecto, los compuestos de la presente invención que son de particular interés incluyen los que:

- son inhibidores de proteína quinasas;
- exhiben la capacidad de inhibir quinasa Raf;
- son útiles para tratar mamíferos (por ejemplo, seres humanos) o animales que padecen una enfermedad o afección mediada por Raf, o para ayudar a prevenir o retrasar la aparición de tal enfermedad o afección;
- exhiben un perfil terapéutico favorable (por ejemplo, seguridad, eficacia, y estabilidad).

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención son inhibidores de quinasa Raf. En ciertas realizaciones a modo de ejemplo, los compuestos de la invención son inhibidores de Raf. En ciertas realizaciones a modo de ejemplo, compuestos de la invención tienen valores de  $CI_{50}^{celular}$  de  $\leq 100 \mu M$ . En ciertas otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de  $CI_{50}^{celular}$  de  $\leq 75 \mu M$ . En ciertas otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de  $CI_{50}^{celular}$  de  $\leq 50 \mu M$ . En ciertas otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de  $CI_{50}^{celular}$  de  $\leq 25 \mu M$ . En ciertas otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de  $CI_{50}^{celular}$  de  $\leq 10 \mu M$ . En ciertas otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de  $CI_{50}^{celular}$  de  $\leq 7,5 \mu M$ . En ciertas otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de  $CI_{50}^{celular}$  de  $\leq 5 \mu M$ . En

- ciertas otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de  $CI_{50}^{celular}$  de  $\leq 2,5 \mu M$ . En ciertas otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de  $CI_{50}^{celular}$  de  $\leq 1 \mu M$ . En ciertas otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de  $CI_{50}^{celular}$  de  $\leq 800 \text{ nM}$ . En ciertas otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de  $CI_{50}^{celular}$  de  $\leq 600 \text{ nM}$ . En ciertas otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de  $CI_{50}^{celular}$  de  $\leq 500 \text{ nM}$ . En ciertas otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de  $CI_{50}^{celular}$  de  $\leq 300 \text{ nM}$ . En ciertas otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de  $CI_{50}^{celular}$  de  $\leq 200 \text{ nM}$ . En ciertas otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de  $CI_{50}^{celular}$  de  $\leq 100 \text{ nM}$ .
- En otro aspecto más, se proporcionan compuestos para el uso en el tratamiento o disminución de la gravedad de una enfermedad o afección mediada por Raf. En ciertas realizaciones de la presente invención, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o afección mediada por Raf. Los compuestos y las composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o afección mediada por Raf. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y condiciones generales del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se formulan en una forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta de un agente apropiado para el paciente que se va a tratar. Sin embargo, se ha de entender que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención se decidirá por el médico asistente dentro del alcance del juicio médico razonable. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, ruta de administración, y tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidencia con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en la técnica médica. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y lo más preferentemente un ser humano.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como mediante polvos, pomadas, o gotas), bucal, tal como una pulverización oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se vaya a tratar. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral con niveles de dosificación de aproximadamente  $0,01 \text{ mg/kg}$  a aproximadamente  $50 \text{ mg/kg}$  y preferentemente de aproximadamente  $1 \text{ mg/kg}$  a aproximadamente  $25 \text{ mg/kg}$ , de peso corporal de sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.
- Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulgentes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, los aceites de semilla de algodón, cacahuate, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y las mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulgentes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, y agentes perfumantes.
- Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer, solución de cloruro sódico U.S.P. e isotónica. Además, se emplean de forma convencional aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.
- Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o por incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.
- Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto desde una inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. La velocidad de absorción

del compuesto depende en ese caso de su velocidad de disolución que, a su vez, depende del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de un compuesto administrado por vía parenteral se consigue por disolución o suspensión del compuesto en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectable se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción del compuesto con respecto al polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Algunos ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se pueden preparar atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar por mezcla de los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o un vehículo farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato sódico, e) agentes retardantes de disolución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y las mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender agentes de tamponamiento.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar tales como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similar. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cortezas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberan el ingrediente o ingredientes activos solamente, o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retrasada. Algunos ejemplos de composiciones de embebido que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar tales como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similar.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cortezas tales como revestimientos entéricos, revestimientos de control de liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden comprender también, como es normal en la práctica, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de formación de comprimidos y otros adyuvantes de formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberan el ingrediente o ingredientes activos solamente, o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una forma retrasada. Algunos ejemplos de composiciones de embebido que se pueden incluir incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalaciones o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que se pueda requerir. También se contempla que las formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos, y gotas oculares están dentro del alcance de la presente invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden preparar por disolución o dispersión del compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto través de la piel. La velocidad se puede controlar mediante la provisión de una membrana de control de velocidad o la dispersión del compuesto en una matriz de polímero o gel.

Como se ha descrito anteriormente en términos generales, los compuestos de la invención son útiles como

inhibidores de proteína quinasas. En una realización, los compuestos de la invención son inhibidores de quinasa Raf, y de ese modo, sin el deseo de quedar unidos a ninguna teoría particular, los compuestos y las composiciones son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección, o trastorno cuando está implicada la activación de quinasa Raf en la enfermedad, afección, o trastorno. Cuando está implicada la activación de una quinasa Raf en una enfermedad, afección, o trastorno particular, la enfermedad, afección, o trastorno también se puede denominar "enfermedad mediada por Raf". Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección, o trastorno donde está implicada la activación de quinasa Raf en la patología.

La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como inhibidor de quinasa Raf se puede someter a ensayo *in vitro*, *in vivo*, *ex vivo*, o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación o la actividad de ATPasa de Raf activada. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a Raf. La unión del inhibidor se puede medir mediante radiomarcado del inhibidor (por ejemplo, sintetizando el inhibidor para incluir un radioisótopo) antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/Raf y determinando la cantidad de radiomarca unida. Alternativamente, la unión del inhibidor se puede determinar llevando a cabo un experimento competitivo donde se incuban nuevos inhibidores con Raf unida a radioligandos conocidos.

La expresión "inhibir de forma medible", como se usa en el presente documento, significa un cambio medible en la actividad de Raf entre una muestra que comprende dicha composición y una quinasa Raf y una muestra equivalente que comprende quinasa Raf en ausencia de dicha composición.

También se ha de entender que los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden emplear en terapias de combinación, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden administrar simultáneamente a, antes de, o de forma posterior a, uno o más procedimientos médicos o sustancias terapéuticas deseados distintos. La combinación particular de terapias (sustancias terapéuticas o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en consideración la compatibilidad de las sustancias terapéuticas y/o los procedimientos deseados y el efecto terapéutico que se va a conseguir. También se ha de entender que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, el compuesto de la invención se puede administrar simultáneamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden conseguir efectos diferentes (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad, o afección particular, se conocen como "apropiados para la enfermedad, o afección, que se va a tratar".

Por ejemplo, se pueden combinar otras terapias, agentes quimioterapéuticos, u otros agentes antiproliferativos con los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Algunos ejemplos de terapias o agentes anticancerígenos que se pueden usar en combinación con los agentes anticancerígenos de la invención de la presente invención incluyen cirugía, radioterapia (por ejemplo, radiación gamma, radioterapia por haz de neutrones, radioterapia por haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia, e isótopos radiactivos sistémicos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones, interleuquinas, y factor de necrosis tumoral (TNF)), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados.

Algunos ejemplos de agentes anticancerígenos quimioterapéuticos que se pueden usar como segundos agentes activos en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan, agentes de alquilación (por ejemplo, mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida), antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (por ejemplo, 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina), venenos del huso (por ejemplo, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofilotoxinas (por ejemplo, etóposido, irinotecán, topotecán), antibióticos (por ejemplo, doxorubicina, daunorubicina, bleomicina, mitomicina), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina), iones inorgánicos (por ejemplo, complejos de platino tales como cisplatino, carboplatino), enzimas (por ejemplo, asparaginasa), hormonas (por ejemplo, tamoxifeno, leuprolide, flutamida, y megestrol), inhibidores o venenos de la topoisomerasa II, inhibidores de EGFR (Her1, ErbB-1) (por ejemplo, gefitinib), anticuerpos (por ejemplo, rituximab), IMiD (por ejemplo, talidomida, lenalidomida), diversos agentes dirigidos (por ejemplo, inhibidores de HDAC tales como vorinostat, inhibidores de Bcl-2, inhibidores de VEGF); inhibidores del proteasoma (por ejemplo, bortezomib), inhibidores de quinasa dependiente de ciclina, y dexametasona.

Para una discusión más exhaustiva de terapias de cáncer actualizadas véase, *The Merck Manual*, decimoséptima edición, 1999. Véase también la página web del Instituto Nacional del Cáncer (CNI) ([www.nci.nih.gov](http://www.nci.nih.gov)) y la página web de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) para una lista de los fármacos oncológicos aprobados por la FDA ([www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe](http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe) - véase el apéndice).

Otros ejemplos de agentes con los que se pueden combinar los inhibidores de la presente invención incluyen, sin limitación: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept® y Exelon®; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida,

trihexefendilo, y amantadina; agentes para tratar esclerosis múltiple (MS) tales como interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), Copaxone®, y mitoxantrona; tratamientos para asma tales como albuterol y Singulair®; agentes para tratar esquizofrenia tales como ziprexa, risperdal, seroquel, y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, y sulfasalazina; agentes  
 5 inmunomoduladores, incluyendo agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de los canales de iones, riluzol, y agentes antiparkinsonianos; agentes para tratar enfermedades cardiovasculares tales como beta-bloqueantes, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de los canales  
 10 de calcio, y estatinas; agentes para tratar enfermedades hepáticas tales como corticosteroides, colestiramina, interferones, y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos, y factores de crecimiento; y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tales como gamma globulina.

15 Esos agentes adicionales se pueden administrar de forma separada de la composición que contiene un compuesto de la presente invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación individual, mezclada junto con un compuesto de la presente invención en una composición individual. Si se administra como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos se pueden presentar simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo de uno al otro  
 20 normalmente dentro de cinco horas de uno al otro.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será mayor que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprendiera ese agente terapéutico como único agente activo. Preferentemente, la cantidad del agente terapéutico adicional en las composiciones  
 25 desveladas en la presente invención variará de aproximadamente un 50 % a un 100 % de la cantidad presente normalmente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención o las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden incorporar a composiciones para revestimiento de dispositivos médicos implantables, tales como  
 30 prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis y catéteres. Por lo tanto, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para revestir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente en términos generales, y en las clases y subclases en el presente documento, y un vehículo adecuado para revestir dicho dispositivo implantable. En aún otro aspecto, la presente invención incluye un dispositivo implantable revestido con una composición que comprende un compuesto  
 35 de la presente invención como se ha descrito anteriormente en términos generales, y en clases y subclases en el presente documento, y un vehículo adecuado para revestir dicho dispositivo implantable.

Se han usado endoprótesis vasculares, por ejemplo, para superar reestenosis (reestrechamiento de las paredes de los vasos después de una lesión). Sin embargo, los pacientes que usan endoprótesis u otros dispositivos  
 40 implantables presentan riesgo de formación de coágulos o activación de plaquetas. Estos efectos no deseados se pueden prevenir o mitigar revistiendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de quinasa. Se describen revestimientos adecuados y la preparación general de los dispositivos implantables revestidos en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Por lo general, los revestimientos son materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etileno acetato de vinilo, y las mezclas de los mismos. Los revestimientos se pueden cubrir además opcionalmente con un revestimiento superior adecuado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o las combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada a la composición.

50 Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de Raf en una muestra biológica o un paciente, método que comprende administrar al paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la presente invención o una composición que comprende dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros  
 55 fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de la actividad de quinasa Raf en una muestra biológica es útil para una diversidad de fines que conoce el experto en la materia. Algunos ejemplos de tales fines incluyen, pero no se limitan a, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de especies biológicas, y ensayos biológicos.

#### 60 **Kit de tratamiento**

En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un kit para llevar a cabo de forma conveniente y eficaz los métodos de acuerdo con la presente invención. En general, el envase o kit farmacéutico comprende uno o más  
 65 recipientes llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Tales kits son especialmente adecuados para el suministro de formas orales sólidas tales como comprimidos o cápsulas. Tal

kit incluye preferentemente un cierto número de dosificaciones unitarias, y también puede incluir una tarjeta que tiene las dosificaciones orientadas con el fin de su uso destinado. Si se desea, se puede proporcionar una ayuda de memoria, por ejemplo, en forma de números, letras, u otras marcas o con un calendario insertado, que indica los días del programa de tratamiento en el que se pueden administrar las dosificaciones. Alternativamente, se pueden

5 incluir dosificaciones de placebo, o suministros dietéticos de calcio, ya sea en una forma similar a o de forma distinta de las dosificaciones de las composiciones farmacéuticas, para proporcionar un kit en el que se administre una dosificación cada día. Opcionalmente asociada a tal contenedor o contenedores puede haber una notificación en la forma descrita por la agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, notificación que refleja la aprobación por parte de la agencia de fabricación, uso o venta para administración

10 humana.

### Equivalentes

Los ejemplos representativos que siguen a continuación se pretende que ayuden a ilustrar la invención, y no se pretende, ni se debería interpretar, que limitan el alcance de la invención. De hecho, serán evidentes diversas modificaciones de la invención y numerosas realizaciones adicionales de la misma, además de las que se muestran y se describen en el presente documento, para los expertos en la materia a partir del contenido completo del presente documento, incluyendo los ejemplos que siguen a continuación y las referencias a la bibliografía científica y de patente que se citan en el presente documento.

20 Los siguientes ejemplos contienen importante información adicional, muestras a modo de ejemplo y directrices que se pueden adaptar a la práctica de la presente invención en sus diversas realizaciones y los equivalentes de las mismas.

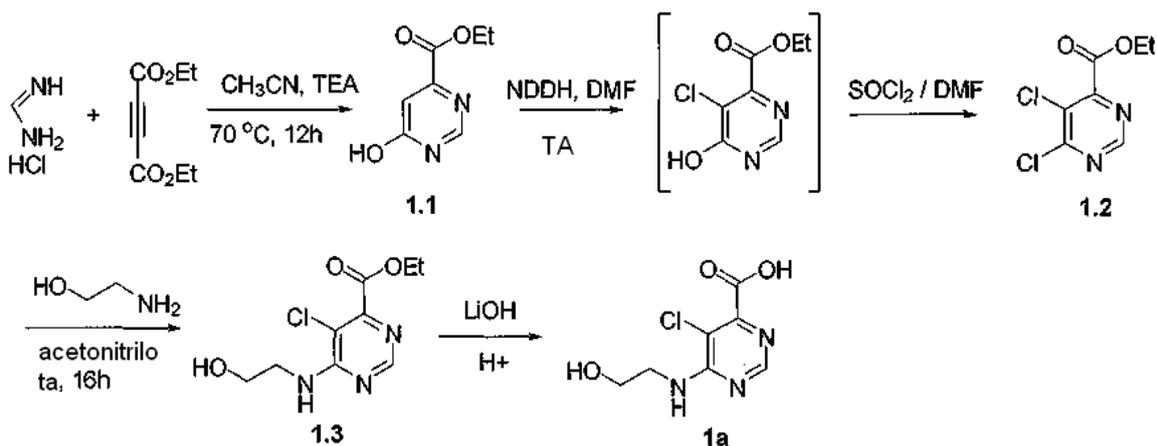
### Ejemplos

Como se representa en los siguientes Ejemplos, en ciertas realizaciones a modo de ejemplo, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se ha de entender que, aunque los métodos sintéticos y los Esquemas representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos y otros métodos conocidos por el experto habitual en la materia se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento.

### Síntesis de los grupos de pirimidina ("lado izquierdo")

35

#### Esquema 1.



40 **Síntesis del compuesto 1.1.** A una solución en agitación de acetilododicarboxilato de dietilo (20 g, 0,117 mol) y clorhidrato de formamidina (9,4 g, 0,117 mol) en acetonitrilo (400 ml) se añadió trietilamina (16,3 ml, 0,117 mol) gota a gota a temperatura ambiente (TA) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas (h). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y el sólido obtenido se filtró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para formar el compuesto 1.1 (11 g, 55,6 %). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,7 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,28 (c, J = 7 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H); LCMS: m/z 169 [M + 1]<sup>+</sup>.

45

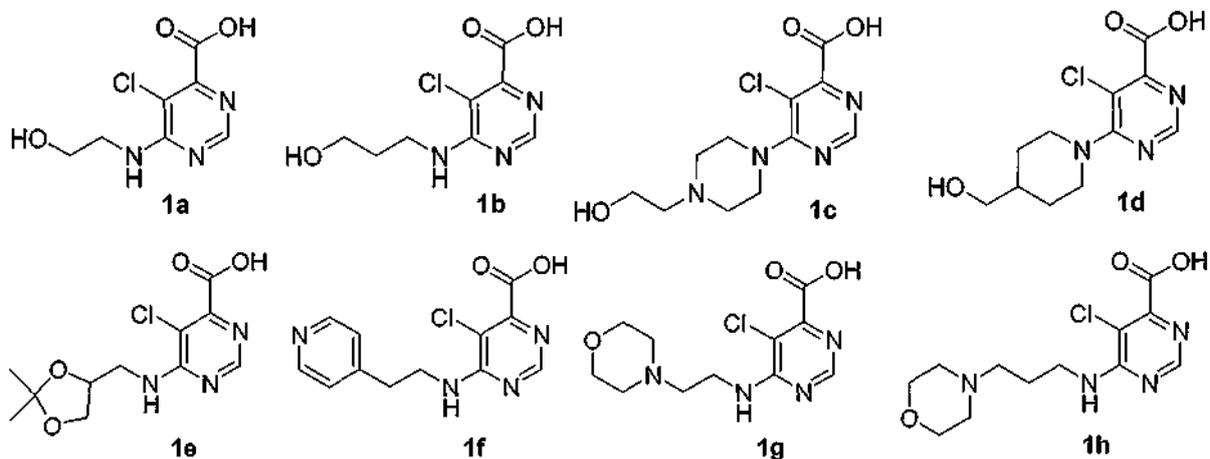
**Síntesis del compuesto 1.2.** A una solución en agitación del compuesto 1.1 (8 g, 0,047 mol) en DMF (22 ml) se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetil hidantoina (NDDH; 5,6 g, 0,028 mol) en DMF (14,7 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de que se observara el consumo completo del material de partida mediante análisis por TLC, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota SOCl<sub>2</sub> (5,3 ml, 0,062). Después de calentar a TA

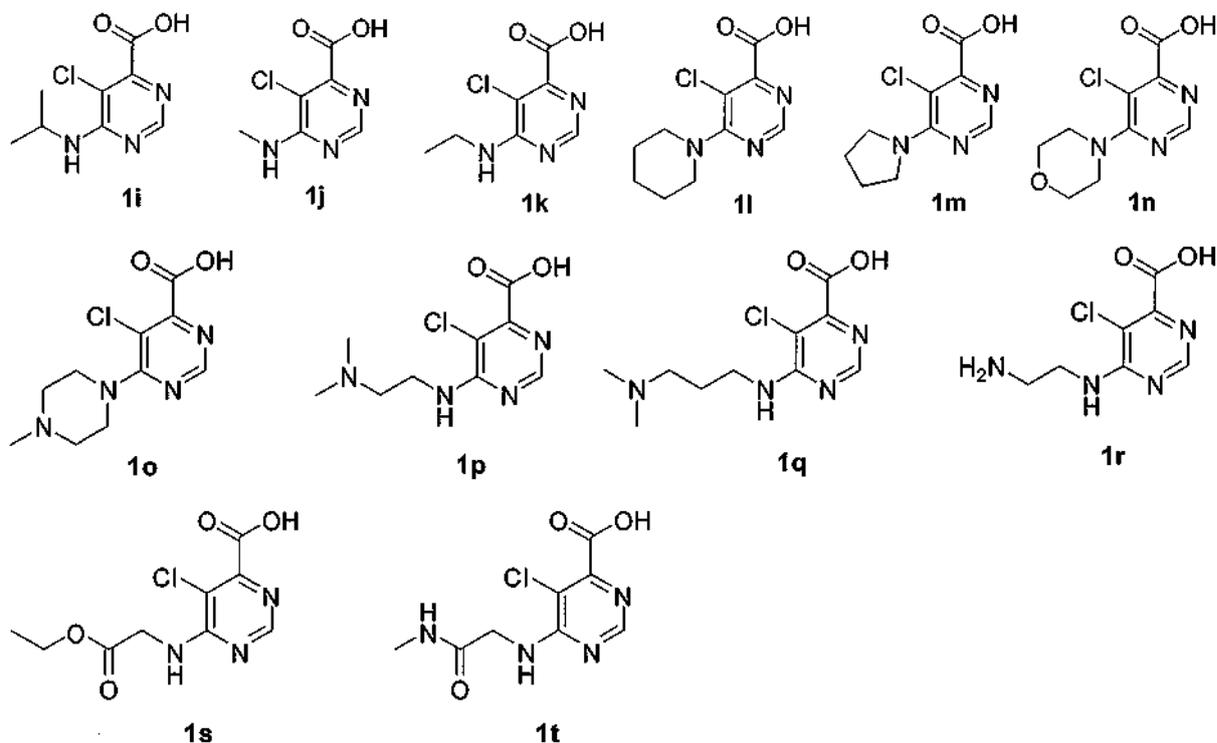
y agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (120 ml) y se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna para dar el compuesto **1.2** (4,6 g, 40,7 %). RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,15 (s, 1H), 4,42 (c,  $J = 7$  Hz, 2H), 1,41 (t,  $J = 7$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 162,293, 159,731, 156,087, 155,993, 126,329, 62,962 y 13,803. LCMS:  $m/z$ :  $m/z$  221  $[\text{M} + 1]^+$ .

**Síntesis del compuesto 1.3.** A una solución en agitación del compuesto **1.2** (500 mg, 0,0022 mol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió etanolamina (152 mg, 0,0024 mol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (5 % de MeOH/ DCM) para dar el compuesto **1.3** (220 mg, 40 %). RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,40 (s, 1H), 7,70 (s a, N-H), 4,78 (s a, O-H), 4,28 (c,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 3,58-3,42 (m, 4H), 1,25 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H); LCMS:  $m/z$  246  $[\text{M} + 1]^+$ .

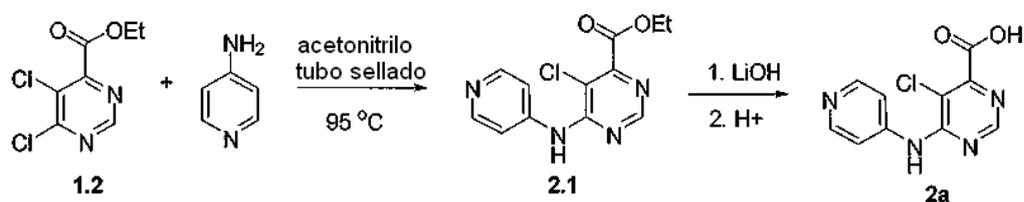
**Síntesis del compuesto 1a.** A una solución del éster **1.3** en THF (10 eq) y agua (30 eq) se añadió LiOH (2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1-3 h y se monitorizó por LCMS. El THF se retiró a presión reducida y la solución acuosa resultante se neutralizó con HCl 2 N. Se recogieron precipitados y se secaron para dar el correspondiente ácido. En los casos en los que no se produjo precipitación, la mezcla se liofilizó para dar un producto en bruto que se usó para el acoplamiento sin purificación adicional.

20 Compuestos **1a-1t**. Usando diferentes aminas y el compuesto **1.2**, se pueden sintetizar los siguientes ácidos mediante el método general que se representa en el Esquema 1:





## Esquema 2.



5

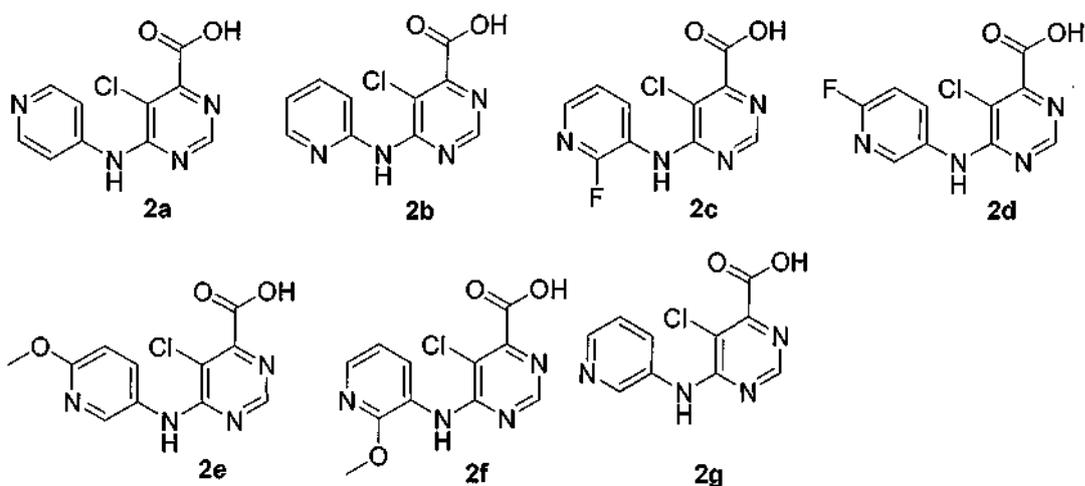
**Síntesis del compuesto 2.1.** Una mezcla del compuesto **1.2** (250 mg, 0,0011 mol) y 4-amino piridina (106 mg, 0,0011 mol) en acetonitrilo (2,5 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 95 °C durante 3 h. Después de se juzgara que la reacción se había completado mediante análisis por TLC, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. El sólido obtenido se filtró y se purificó por cromatografía en columna (50 % de acetato de etilo / hexano) para dar el compuesto **2.1** (100 mg, 33 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,78 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,60 (s a, N-H), 4,50 (c, *J* = 7,0 Hz, 4H), 1,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); LCMS: *m/z* 279 [M + 1]<sup>+</sup>.

10

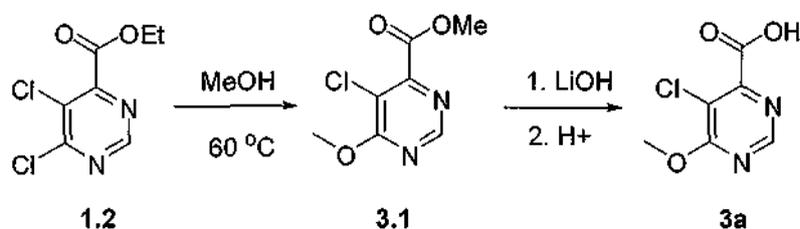
**Síntesis del compuesto 2a.** El compuesto **2.1** se hidrolizó como se ha descrito para el compuesto **1** para proporcionar **2** que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,50 (s a, 1H), 8,88-8,36 (m, 5H). LCMS: 251 [M + 1]<sup>+</sup>.

15

Compuestos **2a-2g**. Usando diferentes anilinas y el compuesto **1.2**, se pueden sintetizar los siguientes ácidos al igual que mediante el método general que se representa en el Esquema 2:



Esquema 3.



5

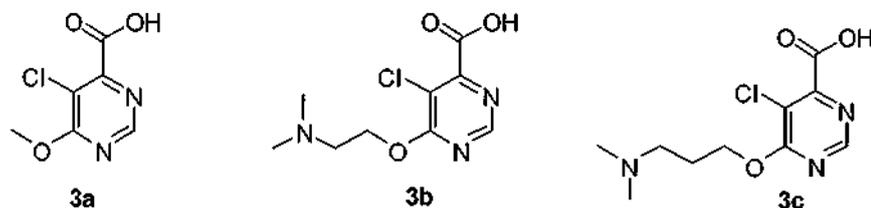
**Síntesis del compuesto 3.1.** Una solución del compuesto **1.2** (250 mg, 0,00113 mol) en MeOH (5 ml) en un tubo cerrado herméticamente se agitó a 60 °C durante una noche. Después del consumo del material de partida, el MeOH se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (30 % de acetato de etilo / hexanos) para dar el compuesto **3.1** (78 mg, 31 %). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,69 (s, 1H), 4,51 (s, 3H), 3,99 (s, 3H); LCMS: *m/z* 203 [M + 1]<sup>+</sup>.

10

**Síntesis del compuesto 3a.** El compuesto **3.1** se hidrolizó como se ha descrito para el compuesto **1** para proporcionar **3a** en forma de un producto en bruto que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,58 (s, 1H), 3,98 (s, 3H); LCMS: 188 [M + 1]<sup>+</sup>.

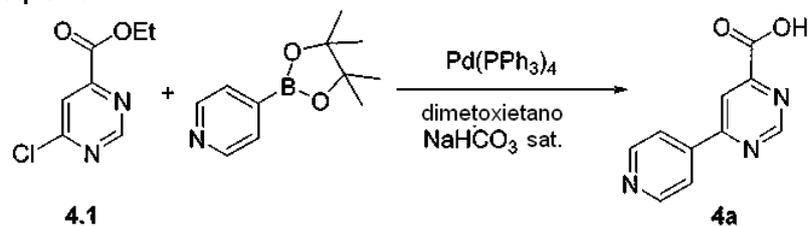
15

Compuestos **3a-3c**. Usando diferentes alcoholes y el compuesto **1.2**, se pueden sintetizar los siguientes ácidos como se muestra a modo de ejemplo en el Esquema 3:



20

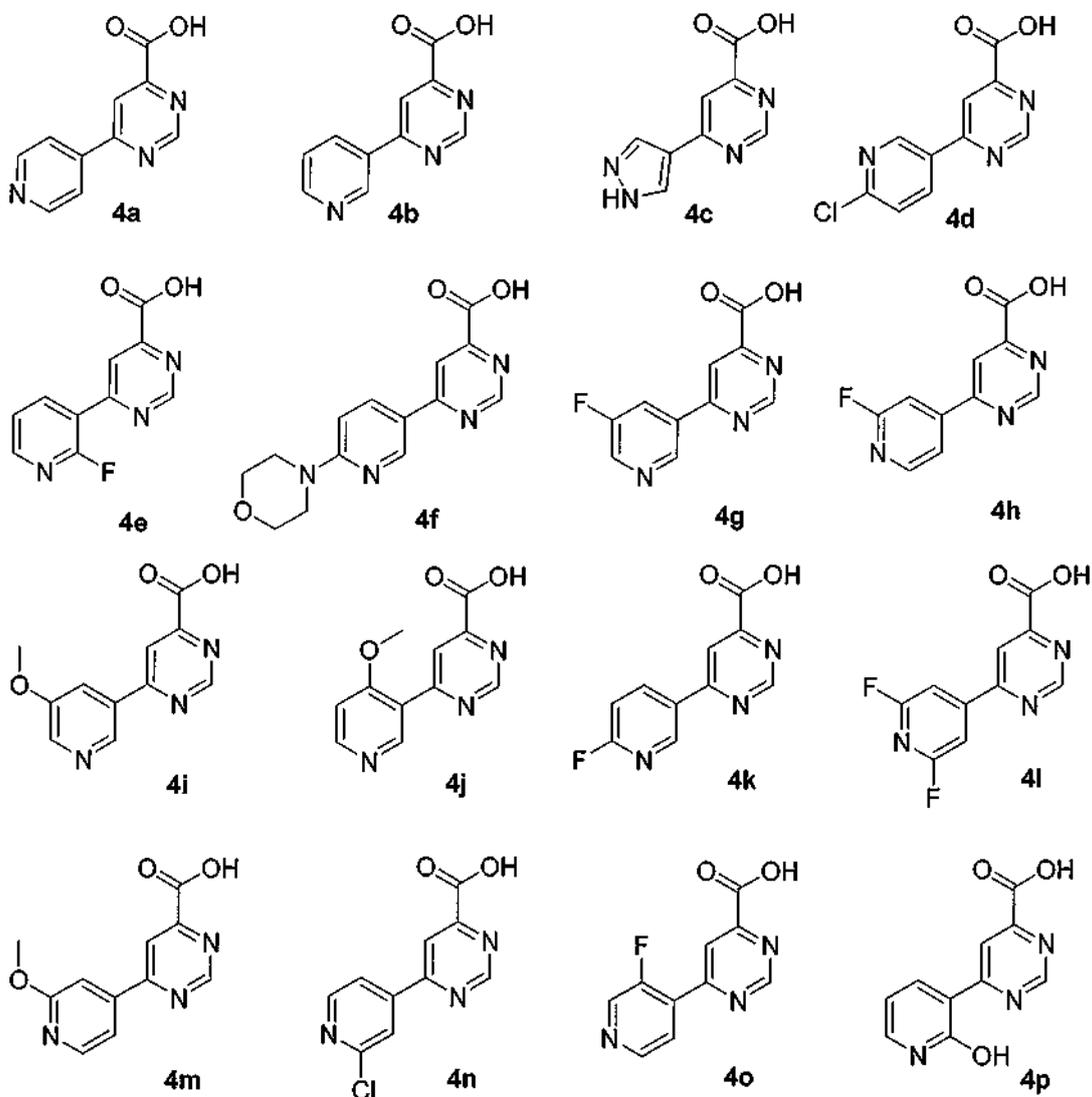
Esquema 4.

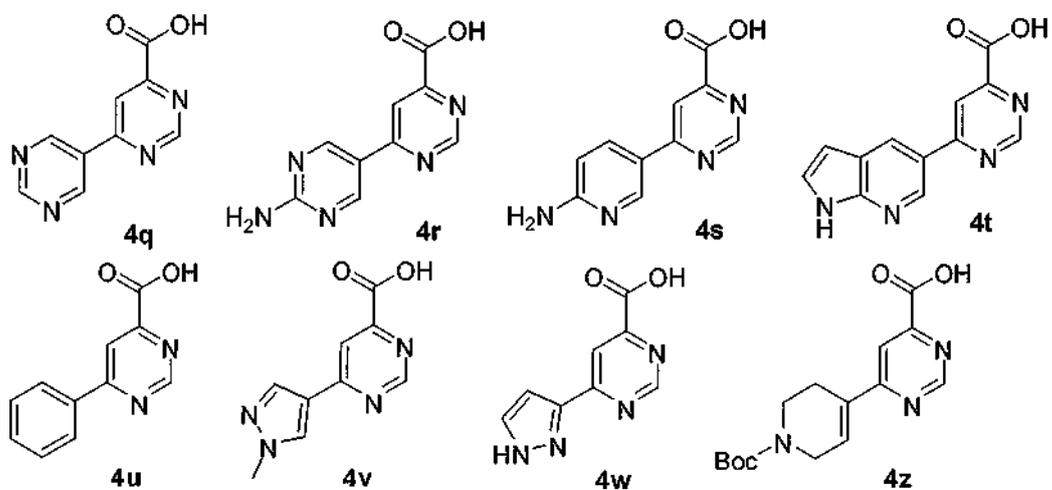


**Síntesis del compuesto 4.1:** se sintetizó usando el enfoque que se muestra en el Esquema 1, excepto omitiendo la

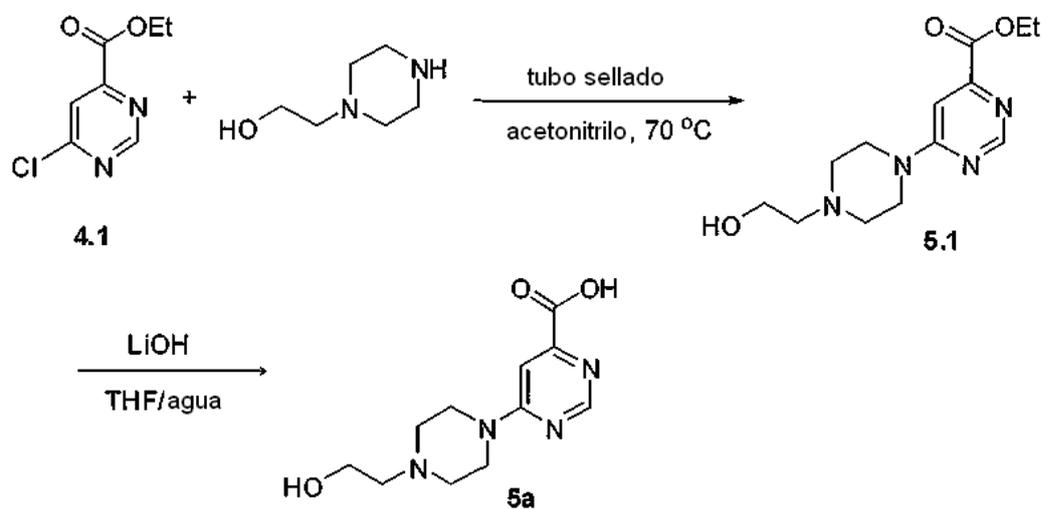
etapa de cloración que usa NDDH.

- Síntesis del compuesto 4a.** A un vial de microondas se añadieron éster de etilo del ácido 6-cloro-pirimidina-4-carboxílico (250 mg, 0,0013 mol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina (275 mg, 0,00134 mol), 1,2-dimetoxietano (5,0 ml, 0,048 mol), una solución saturada de bicarbonato sódico (0,9 ml, 0,009 mol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (150 mg, 0,00013 mol). El vial se purgó con nitrógeno, y se cerró herméticamente con un tapón de caucho. La mezcla de reacción se calentó en un microondas (300 W, 110 °C) durante 2 h. LCMS indicó el consumo de material de partida. Se descubrió que el producto mayoritario era el producto de hidrólisis [por LCMS ( $M + 1 = 202$ )]. La mezcla de reacción se diluyó con 50 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml), y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se trituroó con agua (3 x 20 ml). La mezcla acuosa se recogió y se lavó con acetato de etilo EtOAc (3 x 10 ml) para retirar el ligando residual. La solución se neutralizó con HCl 1 N y se liofilizó para dar el ácido **4** en forma de un polvo de color púrpura claro (160 mg, 50 %) que se usó sin purificación adicional. LCMS:  $m/z$  202 [ $M + 1$ ]<sup>+</sup>.
- 15 Compuestos **4a-4z**. Usando diferentes ácidos o ésteres borónicos, y el compuesto **1.4**, se pueden sintetizar los siguientes ácidos mediante el método general que se representa en el Esquema 4:



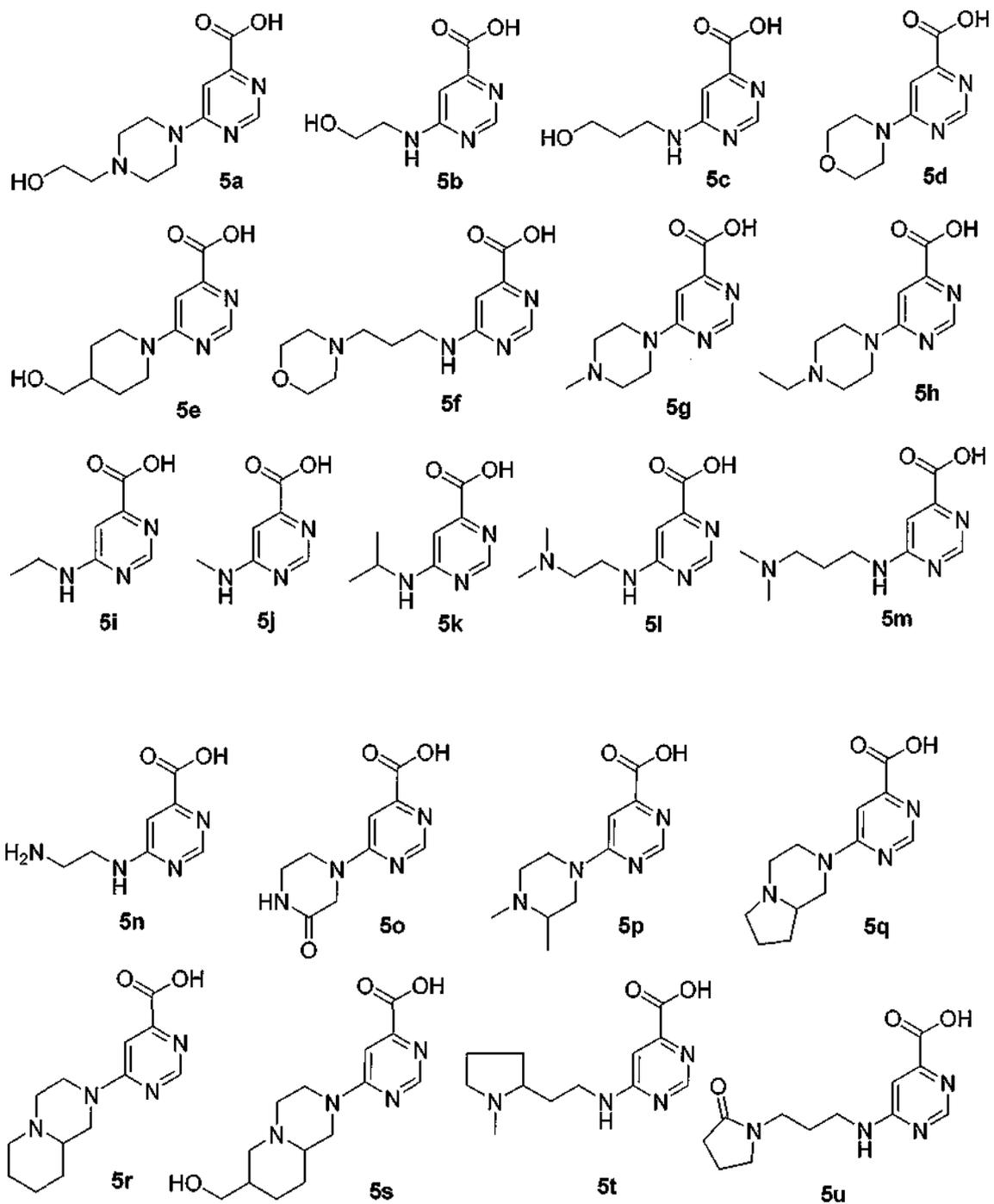


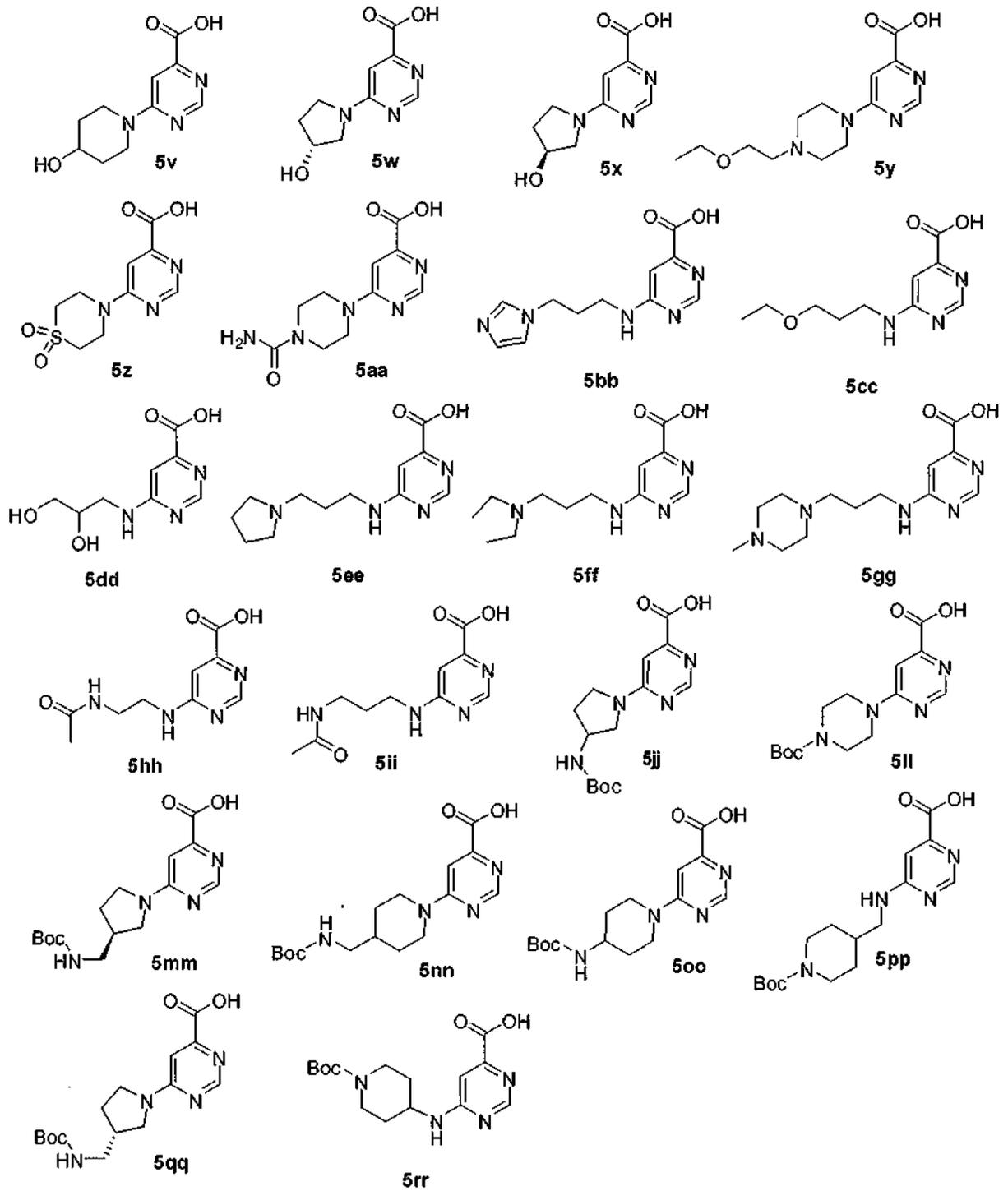
Esquema 5.

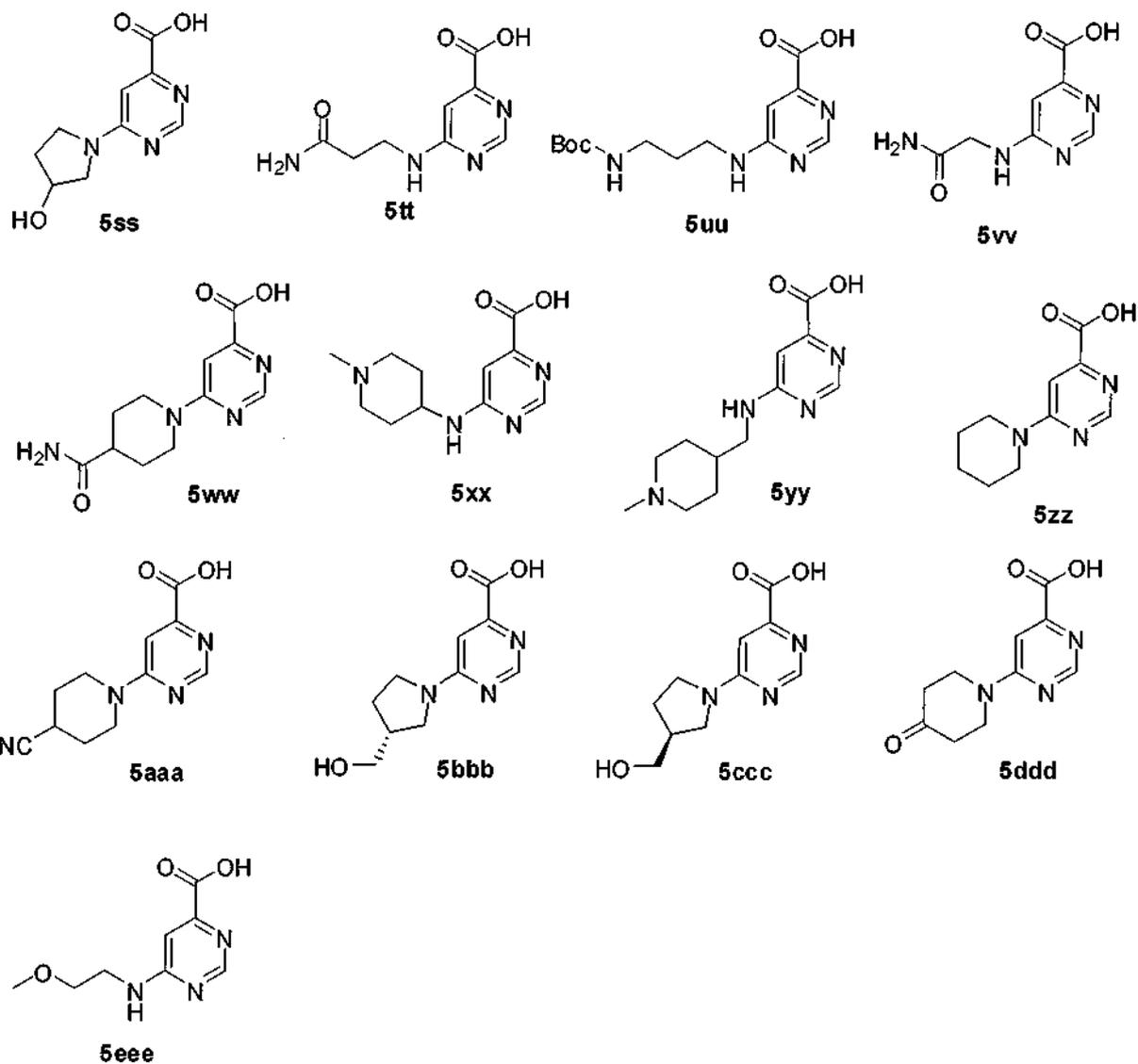


5

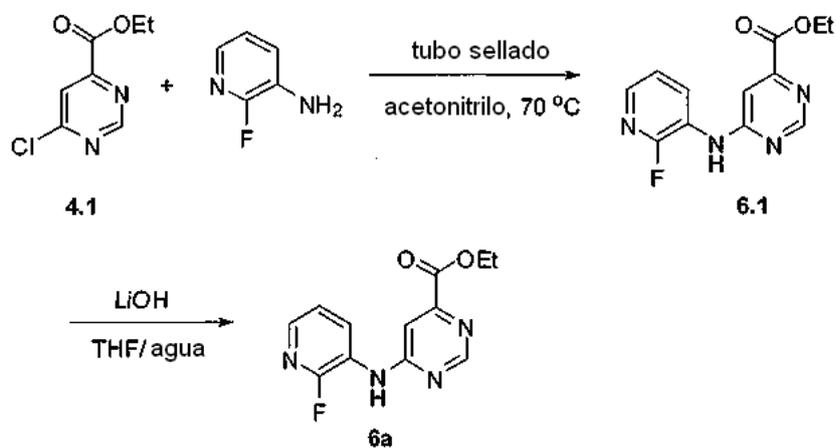
Compuestos **5a-5eee**. Usando diferentes aminas y el compuesto **4.1**, se pueden sintetizar los siguientes ácidos como se muestra a modo de ejemplo en el Esquema 5:







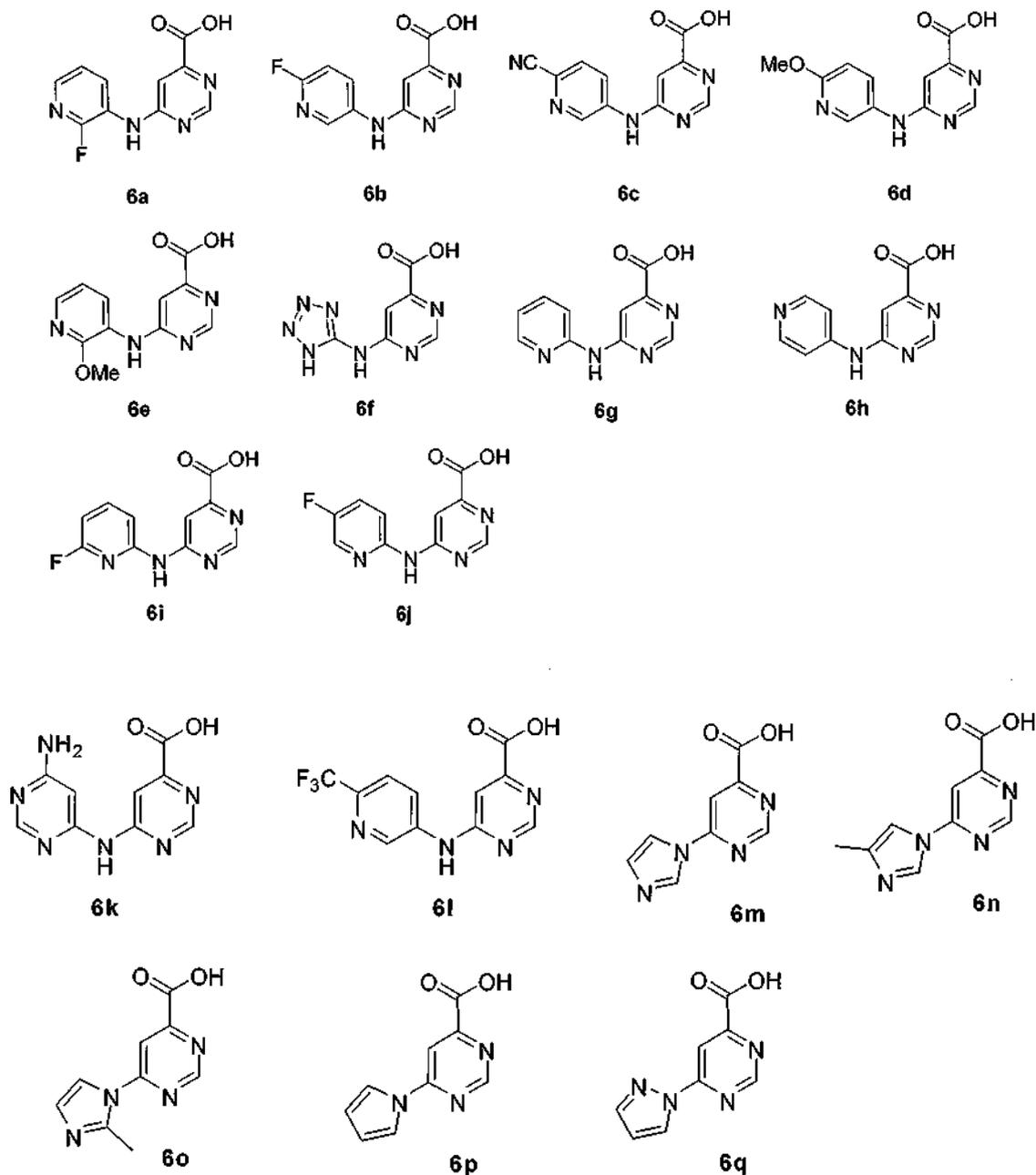
## Esquema 6.



5

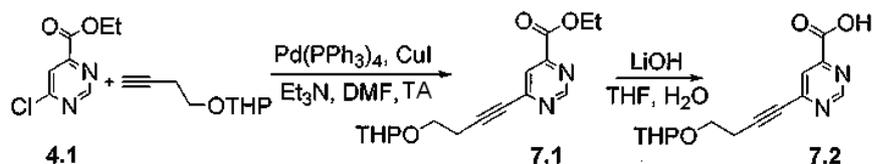
Compuestos **6a-6q**. Usando diferentes anilinas y el compuesto **4.1**, se pueden sintetizar los siguientes ácidos como

se muestra a modo de ejemplo en el Esquema 6:



5

Esquema 7.



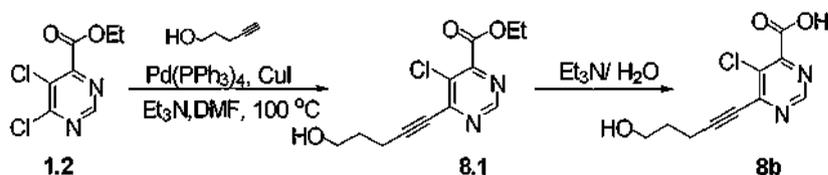
10 **Síntesis del compuesto 7.1.** Una solución de alcohol homopropargílico protegido con THP (500 mg, 0,00324 mol) y trietilamina (0,4 ml, 0,00324 mol) en DMF (5 ml) se desgasificó durante 30 min. Se añadieron el compuesto 4.1 (600 mg, 0,00324 mol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (260 mg, 0,0002 mol) y CuI (20 mg) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna para dar 7.1 (350 mg, 42 %). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,30 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,70 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,52 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,02-3,75 (m, 2H), 3,75-3,50 (m, 2H), 2,82 (t, J = 6,8

15

Hz, 2H), 1,82-1,41 (m, 4H); LCMS:  $m/z$  304  $[M + 1]^+$ .

**Síntesis del compuesto 7.2.** El compuesto 7.1 se hidrolizó como se ha descrito para el compuesto 1 para proporcionar 7.2 que se usó sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,07 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,79-3,56 (m, 4H). LCMS:  $m/z$  276  $[M + 1]^+$ .

#### Esquema 8.

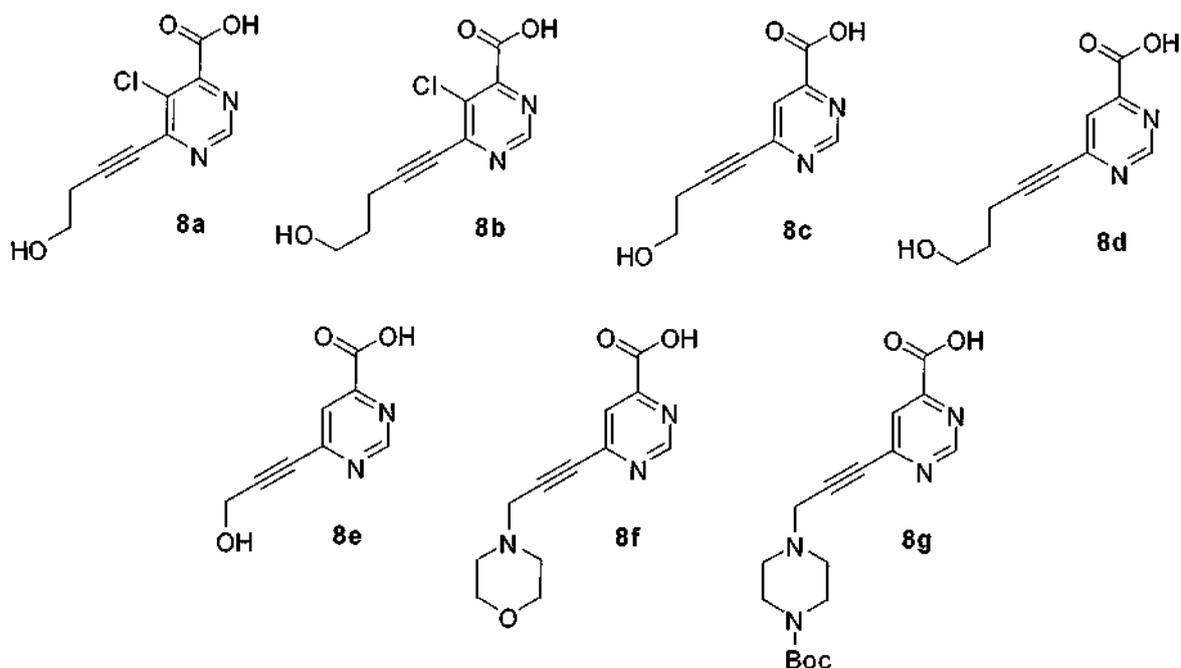


10 **Síntesis del compuesto 8.1.** Una solución de 4-pentin-1-ol (573 mg, 0,0068 mol) y trietilamina (689 mg, 0,0068 mol) en DMF (5 ml) se desgasificó durante 30 min. Se añadieron el compuesto 1.2 (1 g, 0,0045 mol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (367 mg, 0,0003 mol), y CuI (50 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna (20 % de acetato de etilo/ hexano) para dar el compuesto 8.1 (848 mg, 69 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,18 (s, 1H), 4,60 (t,  $J = 5,5$  Hz, O-H), 4,43 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 3,53 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 2,65 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,32 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H); LCMS:  $m/z$  268,9  $[M + 1]^+$ .

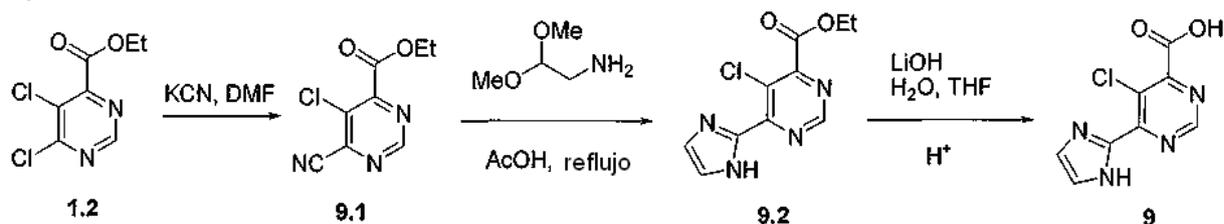
20 **Síntesis del compuesto 8b.** A una suspensión del compuesto 8.1 (50 mg, 0,0011 mol) en agua (2 ml) se añadió trietilamina (56 mg, 0,0005 mol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después del consumo del material de partida (por TLC), el agua se retiró a presión reducida y se destinó conjuntamente con tolueno (2 x 5 ml) para proporcionar el compuesto 8 (200 mg), que se usó sin purificación adicional.

25 **Compuestos 8a-8g.** Usando diferentes alcoholes propargílicos y el compuesto 4.1, se pueden sintetizar los siguientes ácidos como se muestra a modo de ejemplo en el Esquema 8.

#### Esquema 8



## Esquema 9.

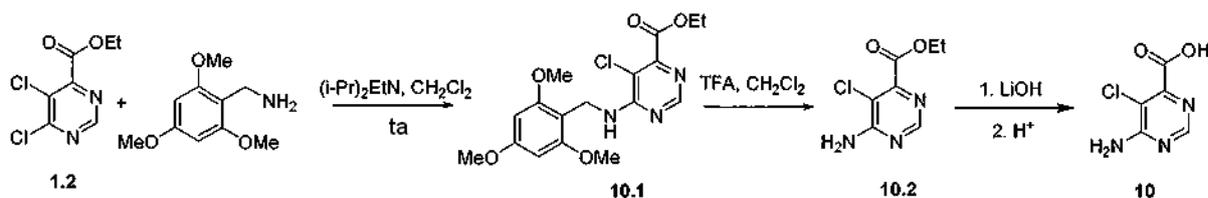


5 **Síntesis del compuesto 9.1.** A una solución del compuesto **1.2** (1250 mg, 0,00566 mol) en DMF (4 ml) se añadió cianuro potásico (520 mg, 0,0079 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días. Se añadió una cantidad adicional de KCN (360 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 24 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el compuesto **9.1** (650 mg, 54 %) en forma de un aceite de color pardo oscuro. LCMS: m/z 212 [M + 1]<sup>+</sup>.

10 **Síntesis del compuesto 9.2.** Se cargó un vial con el compuesto **9.1** (35 mg, 0,00016 mol), ácido acético (0,7 ml, 0,01 mol) y dimetil acetal de aminoacetaldeído (50 mg, 0,00047 mol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se agitó a 110 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó sobre HPLC Gilson en fase inversa para dar el compuesto **9.2** (15 mg, 38 %) en forma de un aceite de color pardo claro. LCMS: m/z 253/255 [M + 1/M + 3]<sup>+</sup>.

15 **Síntesis del compuesto 9.** El compuesto **9.2** se hidrolizó como se ha descrito para el compuesto **1** para dar **9** que se usó sin purificación adicional.

## 20 Esquema 10.

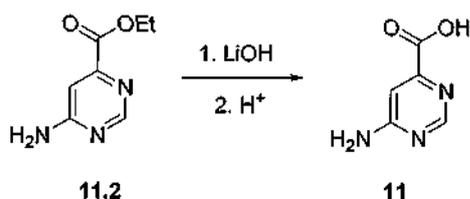
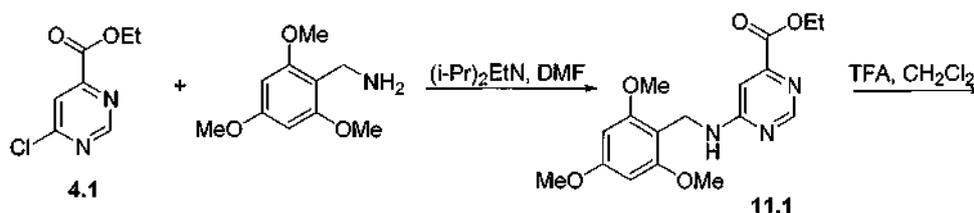


25 **Síntesis del compuesto 10.1.** A una solución del compuesto **1.2** (1,0 g, 0,0045 mol) en cloruro de metileno (6 ml) se añadieron clorhidrato de trimetoxibencilamina (1,0 g, 0,0043 mol,) y diisopropiletilamina (1,5 ml, 0,0086 mol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (80 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 x) y solución salina saturada (1 x). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **10.1** (1,6 g, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. LCMS: m/z 382 [M + 1]<sup>+</sup>.

30 **Síntesis del compuesto 10.2.** A una solución en agitación del compuesto **10.1** (1,6 g, 0,0042 mol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (15 ml). La mezcla se agitó a TA durante 24 h después de lo cual el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado se añadió al residuo y la mezcla acuosa neutra resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (0-60 % de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto **10.2** (0,6 g, 70 %) en forma de cristales de color blanquecino.

35 **Síntesis del compuesto 10.** El compuesto **10.2** se hidrolizó como se ha descrito para el compuesto **1** para dar ácido **10**, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,21 (s, 1H); LCMS: 174 [M + 1]<sup>+</sup>.

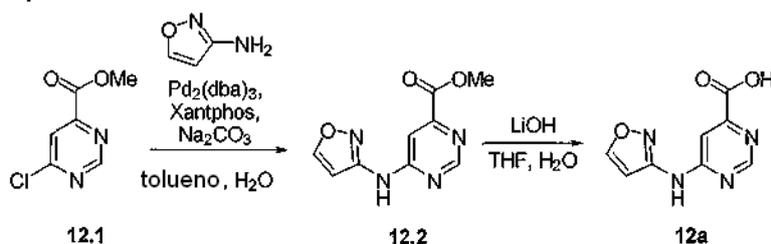
## 40 Esquema 11.



**Síntesis del compuesto 11.** Usando el éster **4.1** como material de partida, se sintetizó el compuesto **11** de acuerdo con el Esquema **11**, siguiendo el procedimiento usado para la síntesis del compuesto **10** (Esquema **10**).

5

#### Esquema 12.



**Síntesis del compuesto 12.1:** el compuesto **12.1** se sintetizó usando un enfoque similar que para el compuesto **4.1** (Esquema **4**).

10

**Síntesis del compuesto 12.2.** Al compuesto **12.1** (0,16 g, 0,91 mmol, 1,0 eq), isoxazol-3-ilamina (92 mg, 1,1 mmol, 1,2 eq), tris(dibencilidienacetona)-dipaladio (21 mg, 0,023 mmol, 0,025 eq), xantphos (39 mg, 0,068 mmol, 0,075 eq), y  $Na_2CO_3$  (133 mg, 1,4 mmol, 1,4 eq) en tolueno (3 ml) se añadió  $H_2O$  (16  $\mu$ l, 0,91 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 3 h, después de lo cual se enfrió a TA. La mezcla se filtró a través de Celite® y se adsorbió sobre gel de  $SiO_2$ . La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (50-75-100 % de EtOAc/hexanos) proporcionó **12.2** (0,79 mg, 40 %). LCMS:  $m/z$ : 221  $[M + 1]^+$ .

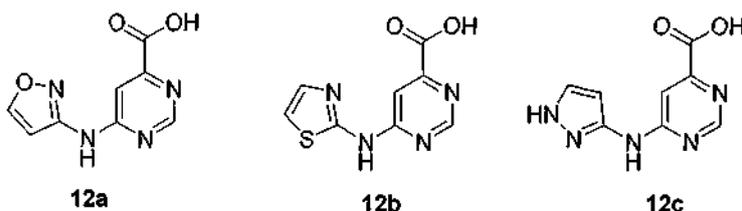
15

**Síntesis del compuesto 12a.** A una solución del éster **12.2** (79 mg, 0,36 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió una solución de LiOH (17 mg, 0,72 mmol, 2,0 eq) en  $H_2O$  (0,50 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y agua (10 ml). La solución se congeló y se liofilizó durante 2 días para proporcionar **12a** (0,74 g, 100 %, sal de Li) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS:  $m/z$ : 207  $[M + 1]^+$ .

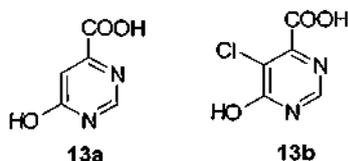
20

**Compuestos 12a-12c.** Usando diferentes aminas aromáticas y el compuesto **12.1**, se pueden sintetizar los siguientes ácidos como se muestra a modo de ejemplo en el Esquema **12**:

25

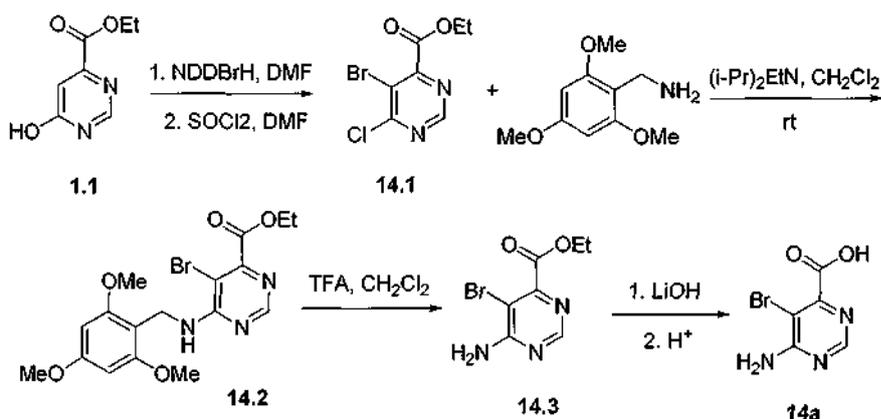


## Esquema 13.



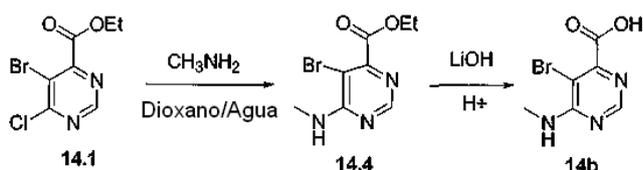
5 Los compuestos **13a** y **13b** se pueden sintetizar por hidrólisis del compuesto **1.1** (Esquema 1) y por cloración del compuesto **1.1** seguido de hidrólisis.

## Esquema 14-1.



10 **Síntesis del compuesto 14a.** Usando el éster **1.1** como material de partida y 1,3-dibromo-5,5-N,N-dimetilhidantoína, se sintetizó el compuesto **14a** de acuerdo con el Esquema **14-1** siguiendo el procedimiento que se ha usado para la síntesis del compuesto **10** (Esquema **10**).

## Esquema 14-2.



15

20 Compuesto **14.1.** El compuesto **14.1** se sintetizó usando un enfoque similar al que se ha descrito en el Esquema **10**, excepto por el reemplazo del reactivo de diclorohidantoína con un reactivo de dibromohidantoína para la primera halogenación. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,93 (s, 1H), 4,51 (c, J = 7 Hz, 2H), 1,49 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS: m/z 265 [M + 1]<sup>+</sup>.

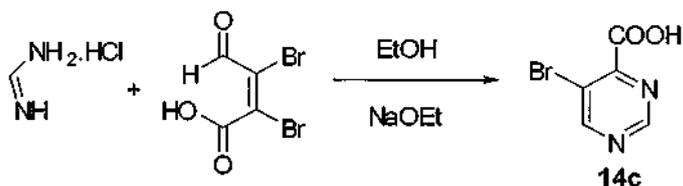
25

Compuesto **14.4.** Se añadió metilamina acuosa (0,25 ml, 0,003 mol) a una solución de **13.1** (500 mg, 0,002 mol) en 1,4-dioxano (10 ml, 0,1 mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa para proporcionar **14.4**. (350 mg, 60 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,56 (s, 1H), 5,89 (s a, N-H), 4,47 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 4,43 (t, J = 4,8 Hz, 3H); LCMS: m/z 261 [M + 1]<sup>+</sup>.

30

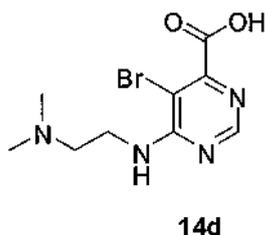
Compuesto **14b.** El compuesto **14.4** (500 mg, 0,002 mol) se añadió a una mezcla de tetrahidrofurano (2,22 ml, 0,0274 mol) y agua (1,06 ml, 0,0592 mol) y la suspensión se agitó. Se añadió hidróxido de litio (130 mg, 0,0053 mol) y la reacción se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se ajustó a continuación a pH 5 con HCl 1 N. El disolvente se retiró al vacío y la solución acuosa se liofilizó para dar el producto en bruto **14.4** que se usó sin purificación adicional. LCMS: m/z 233 [M<sup>+</sup> + 1]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,23 (s, 1H), 6,97 (m, 1H, NH), 2,85 (d, J = 4,3 Hz, 3H). LCMS: m/z 233 [M + 1]<sup>+</sup>.

## Esquema 14-3.

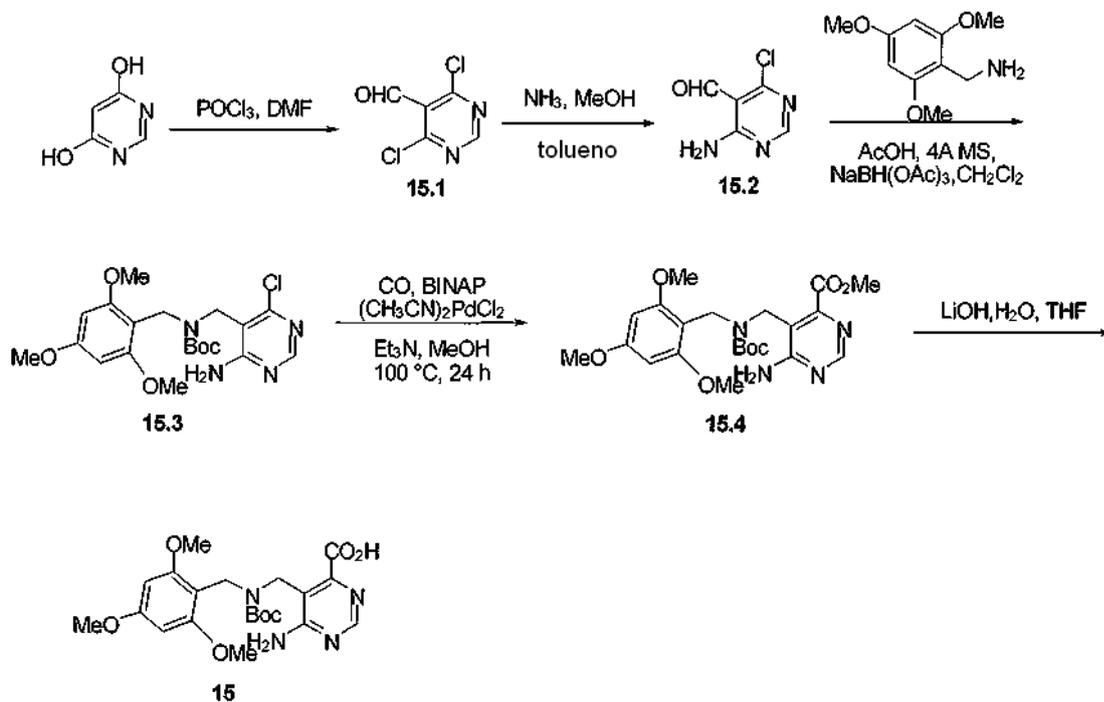


5 Compuesto **14c**. A una suspensión de clorhidrato de formamidina (30 g, 0,252 mol) en etanol (150 ml) a 45 °C se  
añadió etóxido sódico (preparado por disolución de Na (6,4 g, 0,282 mol) en etanol (100 ml)) y ácido mucobromico  
(25 g, 0,097 mol) en etanol (50 ml). Las dos soluciones se añadieron simultáneamente durante 1 h. Después de  
agitar la mezcla de reacción a 45-50 °C durante 3 h, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en  
10 agua enfriada con hielo (100 ml). Se añadió carbón vegetal decolorante (2 g) y se filtró. El filtrado se lavó con acetato  
de etilo y la fase acuosa se acidificó con HCl 12 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y la fase orgánica  
combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se lavó varias veces con éter  
para obtener **14c** en forma de un sólido de color pardo claro (3,8 g, 9,25 %). RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ: 9,22  
(s, 1H), 9,18 (s, 1H).

15 Compuesto **14d**. Usando diferentes aminas y el compuesto **14.1**, se preparó el compuesto **14d** como se muestra a  
modo de ejemplo en el Esquema **14.1**.



## Esquema 15.



20

**Síntesis del compuesto 15.1.** A oxiclorigo de fósforo (20,0 ml, 215 mmol, 4,8 eq) enfriado (0 °C) se añadió DMF  
(6,4 ml, 83 mmol, 1,9 eq) gota a gota durante 3 min. La mezcla de reacción se agitó durante quince minutos y el  
baño de hielo se retiró. Se añadió 4,6-dihidroxipirimidina (5,0 g, 44,6 mmol, 1,0 eq) y la mezcla de reacción se

calentó a 130 °C y se agitó durante 3,5 h. La mezcla se enfrió a TA y se concentró. Se añadió hielo lentamente al residuo de color pardo oscuro, seguido de 600 ml de agua en hielo. La mezcla acuosa se extrajo con dietil éter (5 x 100 ml), y los extractos orgánicos se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 100 ml) y solución salina saturada (100 ml), y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto **15** (4,42 g, 57 %) en forma de un sólido en bruto de color naranja, que se usó sin purificación adicional.

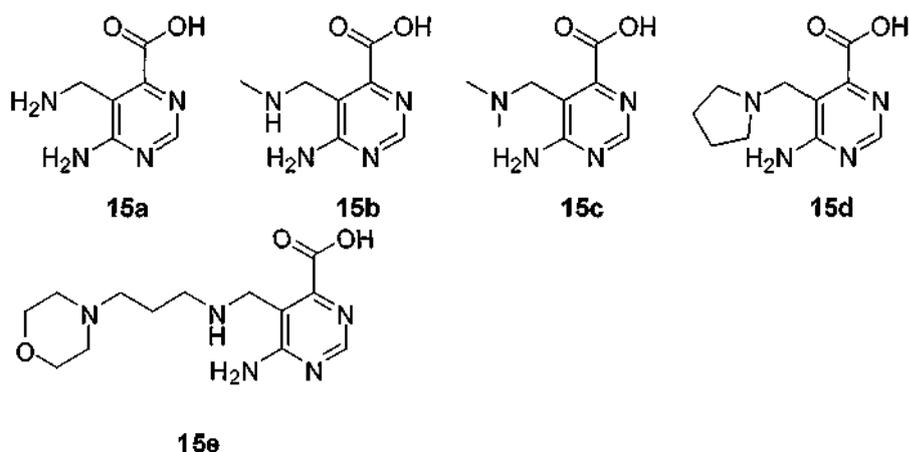
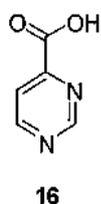
**Síntesis del compuesto 15.2.** A una solución de aldehído **14.1** (1,50 g, 8,48 mmol, 1,0 eq) en tolueno (18 ml) se añadió NH<sub>3</sub> 7 M en MeOH (1,8 ml, 12,7 mmol, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C. Se añadió una cantidad adicional de NH<sub>3</sub> (7 M en MeOH, 3,5 ml, 24,5 mmol) durante las siguientes 4 h, y a continuación la mezcla de reacción se enfrió a TA. Se añadió agua (2 ml) y la mezcla resultante se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se adsorbió sobre gel de SiO<sub>2</sub>. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (20-25-33-40 % de EtOAc/hexanos) proporcionó **15.2** (0,88 g, 66 %) en forma de un sólido de color beige. LCMS: *m/z*: 158 [M + 1]<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto 15.3.** A una mezcla de trimetoxibencilamina (469 mg, 2,38 mmol, 1,0 eq, exento de sal de HCl antes de su uso), tamices moleculares de 4 angstrom (290 mg), y el aldehído **15.2** (375 mg, 2,38 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido acético (0,14 ml, 2,43 mmol, 1,02 eq). Después de agitar durante 3 h a TA, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (757 mg, 3,57 mmol, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 21,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo en bruto resultante y BOC<sub>2</sub>O (524 mg, 2,38 mmol, 1 eq) se disolvieron en THF (10 ml), y se añadió piridina (0,59 ml, 5,95 mmol, 2,5 eq). Después de agitar a TA durante 16,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), EtOAc (25 ml), y HCl 1 N acuoso (25 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), HCl 1 N acuoso (50 ml), y solución salina saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (50-60-66 % de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto **15.3** (403 mg, 39 % en 2 etapas) en forma de una espuma de color beige. LCMS: *m/z*: 439 [M + 1]<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto 15.4.** Se cargó una bomba con el cloruro **15.3** (0,202 g, 0,46 mmol, 1,0 eq), bis(acetonitrilo)dichloropaladio II (6 mg, 0,023 mmol, 0,05 eq), rac-BINAP (15 mg, 0,023 mmol, 0,05 eq), metanol (25 ml), y trietilamina (0,88 ml, 0,60 mmol, 1,3 eq). Después de purgar y rellenar de nuevo la bomba con CO (g) (3 x, 50 psi (345 kPa)), la bomba se presurizó a 50 psi (345 kPa) de CO. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 22 h, y a continuación se enfrió a TA y la bomba se purgó cuidadosamente. El análisis por LC-MS indicó conversión incompleta, de modo que ese añadieron cantidades adicionales de bis(acetonitrilo)dichloropaladio II (18 mg, 0,069 mmol, 0,15 eq), rac-BINAP (44 mg, 0,069 mmol, 0,15 eq) y trietilamina (0,10 ml, 0,7 mmol) y la bomba se presurizó a 60 psi (414 kPa) de CO y se calentó a 105 °C. La mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 23 h, a continuación se enfrió a TA y la bomba se purgó cuidadosamente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se adsorbió sobre gel de SiO<sub>2</sub>. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (10-20-40-50-75-100 % de EtOAc/hexanos) proporcionó **15.4** (0,109 g, 51 %) en forma de una espuma de color amarillo. LCMS: *m/z*: 463 [M + 1]<sup>+</sup>.

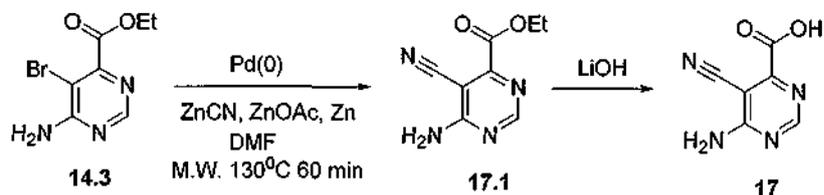
**Síntesis del compuesto 15.** A una solución del éster **15.4** (0,103 g, 0,22 mmol) en THF (0,85 ml) se añadió una solución de LiOH (6 mg, 0,27 mmol, 1,2 eq) en H<sub>2</sub>O (0,27 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y agua (10 ml). La solución se congeló y se liofilizó durante 2 días para proporcionar **15** (0,101 g, 100 %, sal de Li) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS: *m/z*: 449 [M + 1]<sup>+</sup>.

Compuestos **15a-15e**. Usando diferentes aminas y el compuesto **15.2**, se pueden sintetizar los siguientes ácidos como se muestra a modo de ejemplo en el Esquema **15**:

**Esquema 16.**

5

El compuesto **16** está disponible en el mercado y se usó sin purificación adicional.

**Esquema 17.**

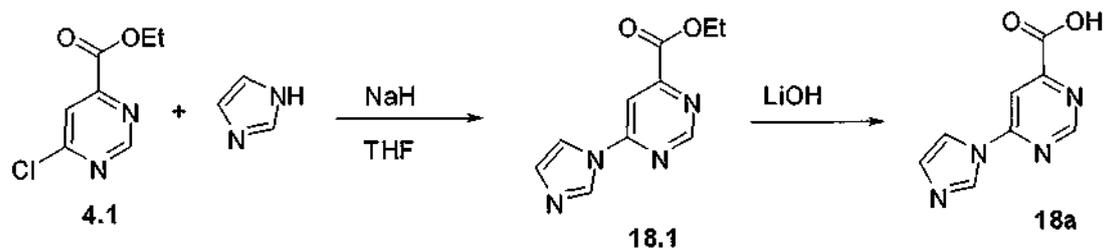
10

Compuesto **17.1**. Un vial de microondas de 5 ml se lavó abundantemente con gas nitrógeno. Al vial se añadieron el compuesto **14.3** (500 mg, 0,20 mmol), cianuro de zinc (130 mg, 0,11 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (20 mg, 0,002 mmol), 1,1'-bis-(difenilfosfina)ferroceno (30 mg, 0,11 mmol), acetato de zinc (20 mg, 0,009 mmol) y zinc (6 mg, 0,009 mmol). Se añadió N,N-dimetilformamida (2,3 ml, 2,9 mmol) y la reacción se tapó y se lavó abundantemente con gas nitrógeno (3 x). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y se añadieron al residuo 5 ml de NaHCO<sub>3</sub> al 5 % y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución salina saturada. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional. LCMS: *m/z* 193,07 [M + 1]<sup>+</sup>.

15

Compuesto **17**. El compuesto **17** se obtuvo a partir de **17.1** usando el procedimiento de hidrólisis indicado en el Esquema 1 (1,3 a 1a). LCMS: *m/z* 165,16 [M + 1]<sup>+</sup>.

20

**Esquema 18.**

25

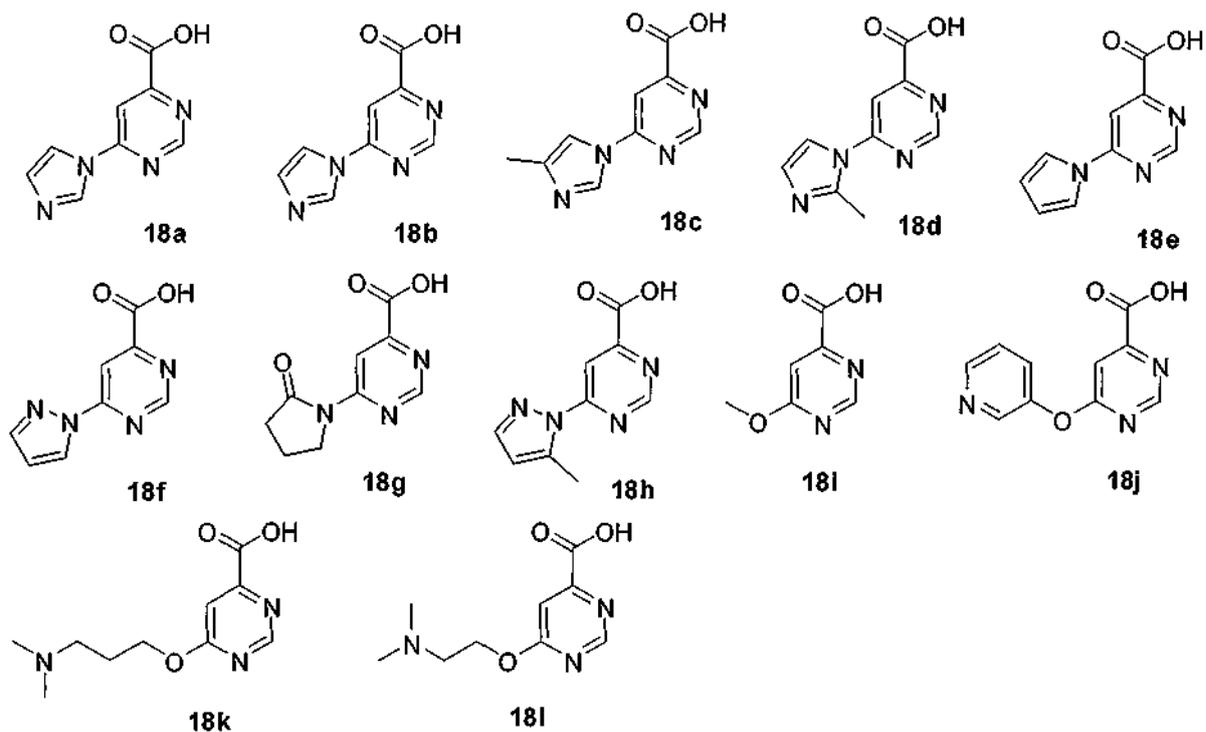
**Síntesis del compuesto 18.1.** A una suspensión de NaH (70 mg, NaH al 60 % en aceite de parafina, 0,00295 mol) en THF (5 ml) se añadió imidazol (201 mg, 0,00295 mol) a 0 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió el compuesto **4.1** (500 mg, 0,0026 mol) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se

inactivó con agua enfriada con hielo (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar **18.1** (300 mg, 52 %).

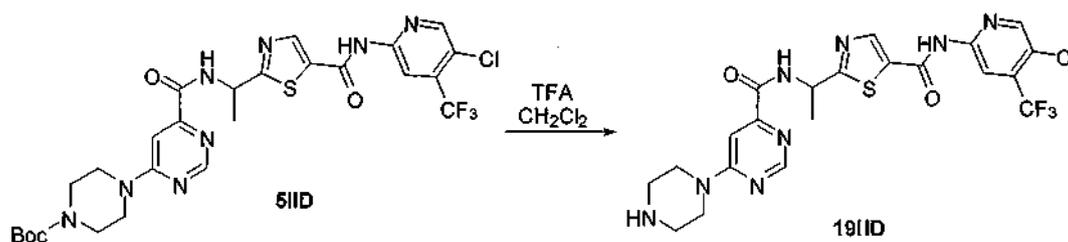
- 5 **Síntesis del compuesto 18a.** El compuesto **18.1** se hidrolizó como se ha descrito para el compuesto **1** para dar **18a** que se usó sin purificación adicional.

Compuestos **18a-18l**. Usando diferentes heterociclos o alcoholes y el compuesto **4.1**, se pueden sintetizar los siguientes ácidos como se muestra a modo de ejemplo en el Esquema **18**:

10

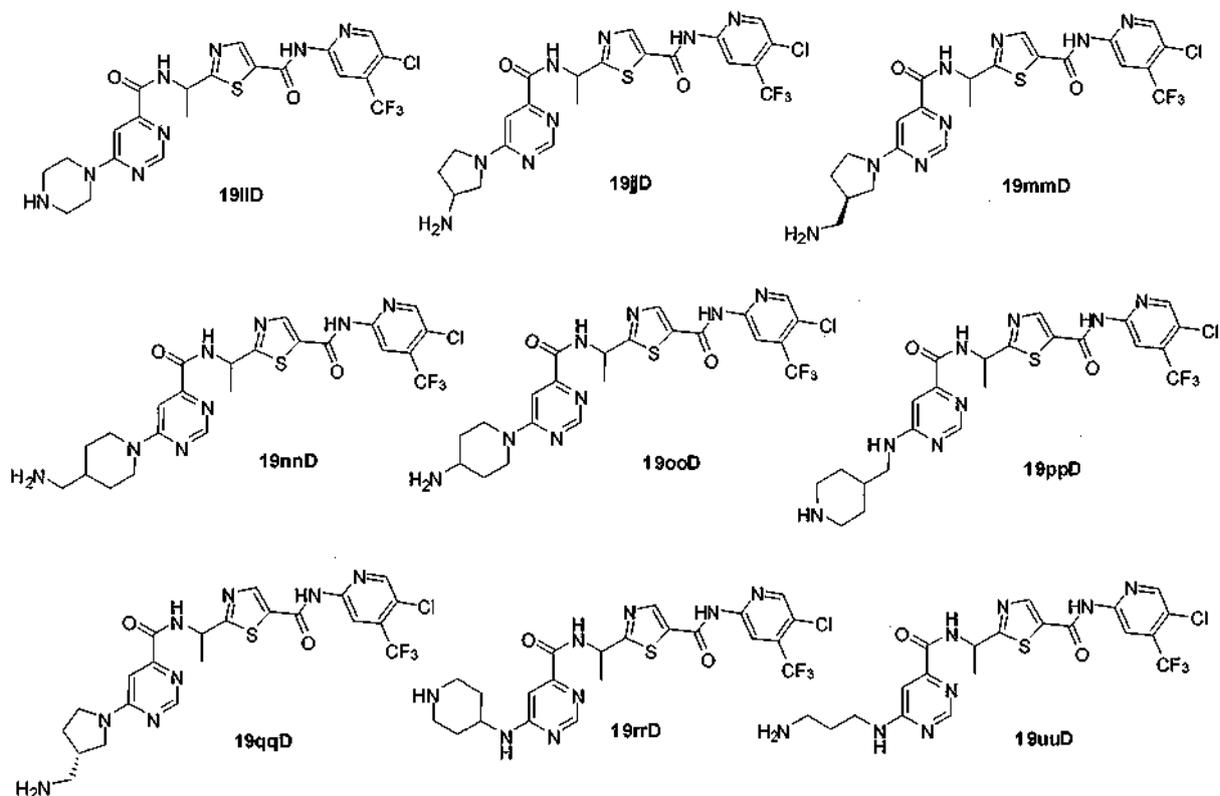


Esquema 19.1

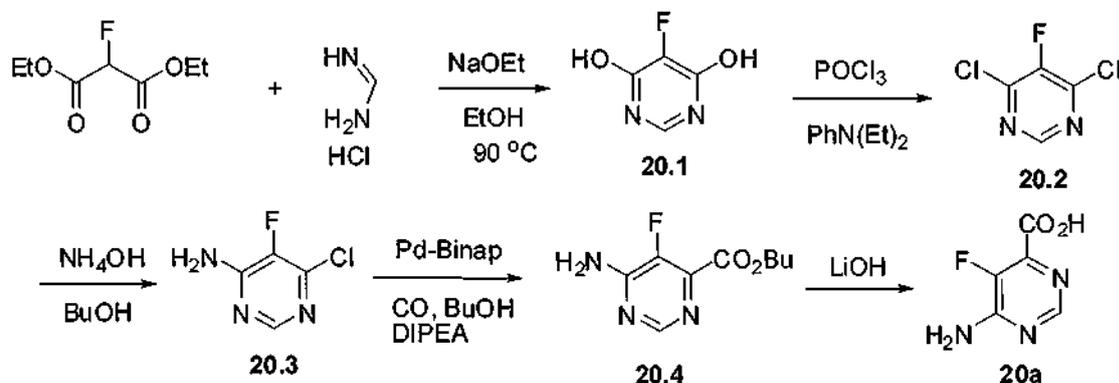


15

**Síntesis de los compuestos 19IID-19rrD.** Los compuestos **19IID-19rrD** se prepararon por desprotección de TFA de las correspondientes aminas protegidas con Boc **5IID-5rrD** en condiciones convencionales de desprotección de TFA.



## Esquema 20.



5

**Síntesis del compuesto 20.1.** A una solución en agitación de NaOEt (2,7 g, 0,04 mol) en EtOH (40 ml) se añadió acetato de formamidina (4,2 g, 0,04 mol), seguido de la adición de fluoromalonato de dietilo en etanol (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante una noche. El etanol se retiró a presión reducida y la mezcla de reacción se acidificó con HCl conc. a pH 1. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar **20.1** (en bruto, 750 mg, 52 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> 200 MHz): δ 12,40 (s a, 2H), 7,89 (s, 1H).

10

**Síntesis del compuesto 20.2.** Una mezcla de **20.1** (800 mg, 0,0062 mol) y N,N-dietilanilina en POCl<sub>3</sub> (3 ml) se calentó a reflujo a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con hexano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El hexano se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar 300 mg de **20.2** (30 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 8,61 (s, 1H); m/z: 167 [M + 1]<sup>+</sup>.

15

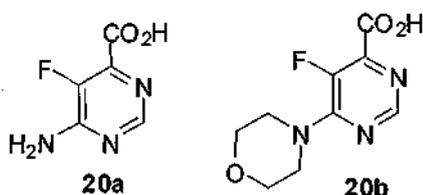
**Síntesis del compuesto 20.3.** A una solución en agitación de **20.2** (120 mg, 0,000722 mol) en n-butanol (0,5 ml) se añadió NH<sub>4</sub>OH (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2,5 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y el sólido resultante se filtró y se secó al vacío para dar **20.3** (60 mg, 57 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 8,03 (s, 1H), 7,60 (s, 2H); m/z: 148 [M + 1]<sup>+</sup>.

20

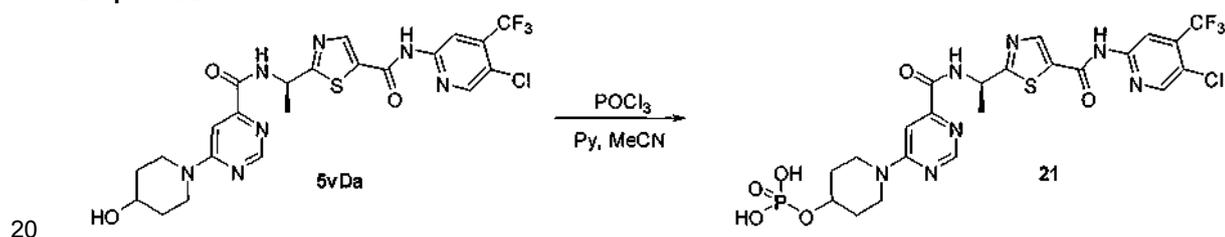
**Síntesis del compuesto 20.4.** A una solución en agitación de **20.3** (150 mg, 0,00102 mol) en n-butanol (2 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron DIPEA (0,2 ml, 0,0013 mol), cloruro de [2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil]paladio(II) (41 mg, 0,000051 mol) en una bomba de acero y se agitaron a 100 °C en atmósfera de CO (100 psi (689 kPa)) durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, los disolventes se retiraron a presión reducida y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar **20.4** (95 mg, 44 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 4,29 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,923 (t, J = 7,5 Hz, 3H); m/z: 214 [M + 1]<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto 20a.** A la solución en agitación de **20.4** (120 mg, 0,000563 mol) en THF (1 ml) y agua (1 ml) se añadió LiOH (25 mg, 0,000619 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 110 mg de **20a** (en bruto) en forma de una sal de Li. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 7,96 (s, 1H), 6,91 (s, 2H); m/z: 158 [M + 1]<sup>+</sup>.

Compuestos **20a-20b**. Usando diferentes aminas y el compuesto **20.2**, se pueden sintetizar los siguientes ácidos como se muestra a modo de ejemplo en el Esquema 20.

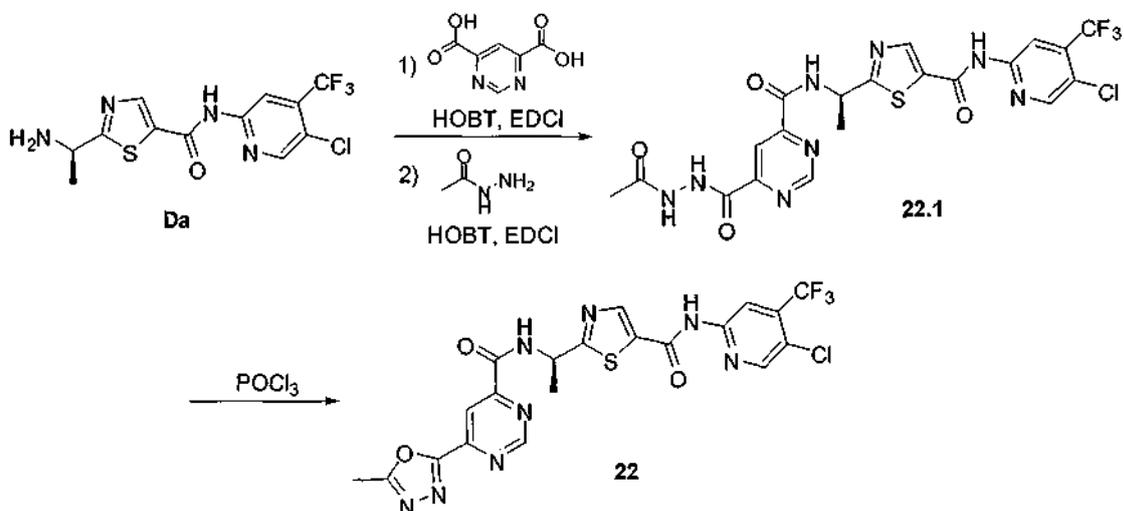


#### Esquema 21.



**Síntesis del compuesto 21.** A una solución de **5vDa** (56 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (1 ml, 20 mmol) en un tubo de microondas cerrado herméticamente en atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de fosforilo (37 µl, 0,40 mmol), seguido de piridina (8,1 µl, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. A la mañana siguiente, el tubo se calentó a 80 °C con irradiación de microondas durante 10 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La mezcla se diluyó con DMSO, se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (acetonitrilo al 10-90 %, tamponado con TFA), y se liofilizó para proporcionar 36 mg (rendimiento del 57 %) de **21** en forma de un sólido de color blanco.

#### Esquema 22.

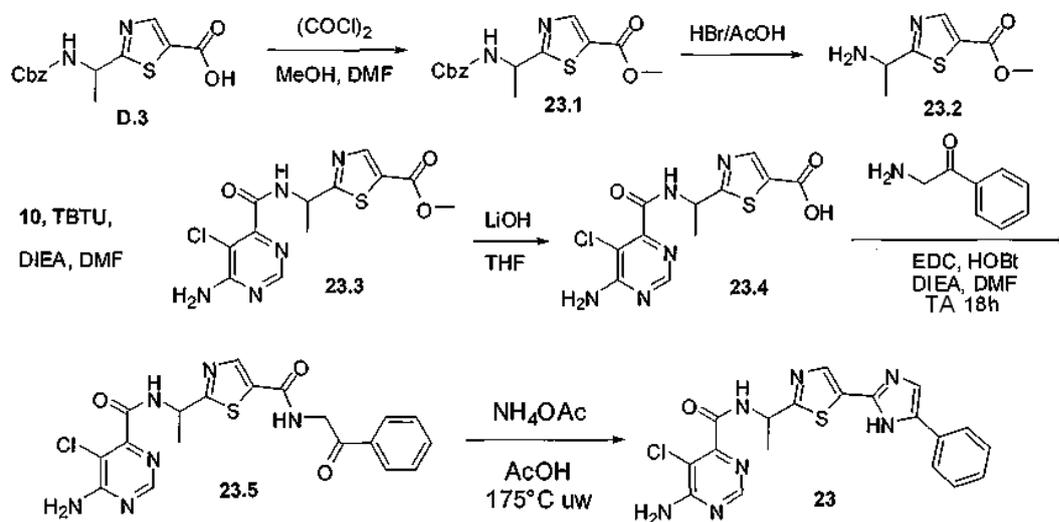


**Síntesis del compuesto 22.1.** A una mezcla de ácido pirimidina-4,6-dicarboxílico (34 mg, 0,20 mmol) en DMF (3 ml,

40 mmol), enfiada con un baño de hielo, se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (200 mg, 0,15 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (48 mg, 0,25 mmol) y 4-metilmorfolina (16  $\mu$ l, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió el compuesto **Da** (70 mg, 0,20 mmol), y se agitó en el baño de refrigeración (permitir que se funda el hielo) durante 2 h. LC-MS mostró el compuesto intermedio de monoamida deseado, junto con un producto secundario de di-amida. A la mezcla de reacción se añadió acetohidrazida (30 mg, 0,40 mmol), seguido de una porción adicional de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agitó a TA durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar la mayoría del disolvente DMF, se redisolvió en DMSO/MeOH, se purificó por HPLC en fase inversa (20-100 %), y se liofilizó para obtener 20 mg (20 %) de **22.1** en forma de un sólido de color blanco.

**Síntesis del compuesto 22.** Una mezcla de **22.1** (11 mg, 0,020 mmol) en cloruro de fosforilo (250  $\mu$ l, 2,7 mmol) se calentó en un tubo cerrado herméticamente en un baño de aceite a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se secó, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (20-100 % de acetonitrilo, TFA) para proporcionar 5 mg (50 %) de **22** en forma de un sólido de color rosa.

### Esquema 23.



**Síntesis del compuesto 23.1.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvieron **D.3** (5,00 g, 0,0163 mol) y cloruro de oxalilo (1,52 ml, 0,0180 mol) en acetonitrilo (50,0 ml). La solución resultante desprendió gas durante 5 min. Después de 5 min, se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (0,100 ml) a TA con mucho desprendimiento de gas. La reacción se mantuvo en agitación a TA durante 3 h. Se añadió metanol (50,0 ml) en una porción y se mantuvo en agitación durante un período adicional de 2 h. A continuación, el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se diluyó a continuación con 250 ml de EtOAc y se lavó con 2 x 200 ml de NaHCO<sub>3</sub> sat., 1 x 100 ml de solución salina saturada. La fase de EtOAc se secó a continuación sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se retiró al vacío. Se produjeron 5,00 g de **23.1**, que se usó sin purificación adicional. LCMS *m/z* 321 [M + 1]<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto 23.2.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml se recogió **23.1** (5,00 g, 0,0156 mol) en HBr/AcOH (4,0 M, 10 ml). La mezcla de reacción de color pardo resultante se mantuvo en agitación a TA durante 18 h. Después de 18 h, el HBr/AcOH se retiró al vacío para producir un sólido de color pardo. El sólido de color pardo (sal de HBr) se trituró a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lo que retiró la mayoría del color pardo, para producir un sólido de color blanquecino. El sólido resultante se recogió a continuación en 300 ml de EtOAc y se lavó con 75 ml de NaHCO<sub>3</sub> sat. (2 x) y 75 ml de solución salina saturada. A continuación, la fase de EtOAc se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El EtOAc se retiró al vacío para producir 1,70 g (0,0156 mol 59 %) de **23.2** deseado, que se usó sin purificación adicional. LCMS *m/z* 187 [M + 1]<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto 23.3.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se disolvieron **23.2** (1,21 g, 0,00697 mol), 2-(1-aminoetil)tiazol-5-carboxilato de metilo (1,30 g, 0,00697 mol) y TBTU (2,69 g, 0,00837 mol) en N,N-dimetilformamida (25,0 ml, 0,323 mol) a lo que se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,64 ml, 0,0209 mol). La solución de color pardo amarillento resultante se mantuvo en agitación a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con 250 ml de EtOAc, se lavó con 75 ml NaHCO<sub>3</sub> sat. (2 x), 75 ml de agua, y 50 ml de solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta un aceite de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 50 % de EtOAc/Hexanos a 100 % de EtOAc) para producir 1,12 g (0,0070 47 %) del producto deseado **23.3**. LCMS *m/z* 342 [M + 1]<sup>+</sup>.

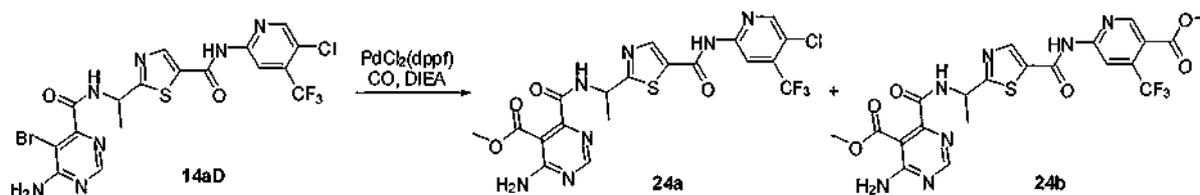
**Síntesis del compuesto 23.4** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se recogió **23.3** (1,12 g, 0,00328 mol) en

THF (20 ml, 0,2 mol) a lo que se añadió una solución de LiOH (0,08633 g, 0,003605 mol) en agua (4 ml, 0,2 mol). La mezcla de reacción resultante se mantuvo a continuación en agitación a TA durante 6 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se recogió en 200 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y a continuación se lavó con 50 ml de NH<sub>4</sub>Cl sat. (2 x) y solución salina saturada para producir 0,653 g (0,0038 mol, 60 %) de **23.4**. LCMS *m/z* 327 [M + 1]<sup>+</sup>.

5 **Síntesis del compuesto 23.5.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml se recogieron **23.4** (0,382 g, 0,00116 mol), 1-hidroxibenzotriazol (0,157 g, 0,00116 mol) y 2-amino-1-feniletanona (0,200 g, 0,00116 mol) en DMF (5 ml, 0,06 mol) y a esto se añadieron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,268 g, 0,00140 mol) y a continuación N,N-diisopropiletilamina (0,203 ml, 0,00116 mol). La solución turbia resultante se mantuvo en agitación a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc y se lavó con 50 ml NaHCO<sub>3</sub> sat. (2 x) y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se eluyó a través de una columna de gel de sílice con 90-100 % de EtOAc/hexanos para proporcionar 270 mg de **23.5**. LCMS *m/z* 446 [M + 1]<sup>+</sup>.

15 **Síntesis del compuesto 23.** En un vial de reacción de microondas de 5 ml se recogieron **23.5** (0,100 g, 0,000225 mol) y acetato de amonio (0,173 g, 0,00225 mol) en ácido acético (4,0 ml, 0,070 mol). El vial se cerró herméticamente y se mantuvo en agitación a TA durante 5 min. La reacción se calentó a 175 °C con irradiación de microondas durante 15 min. El ácido acético se retiró al vacío para producir un aceite de color ligeramente amarillo. El aceite se recogió en 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> sat. La fase orgánica se lavó a continuación con 50 ml de NaHCO<sub>3</sub>, 50 ml de H<sub>2</sub>O, y 35 ml de solución salina saturada. La fase orgánica se secó a continuación sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró al vacío. El aceite de color ligeramente amarillo resultante se recogió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (10 %-90 % de CH<sub>3</sub>CN/agua; método ácido con 0,1 % de TFA) para producir 42 mg (0,00022 mol, 35 %) de **23** en forma de una sal de TFA. LCMS *m/z* 427 [M + 1]<sup>+</sup>.

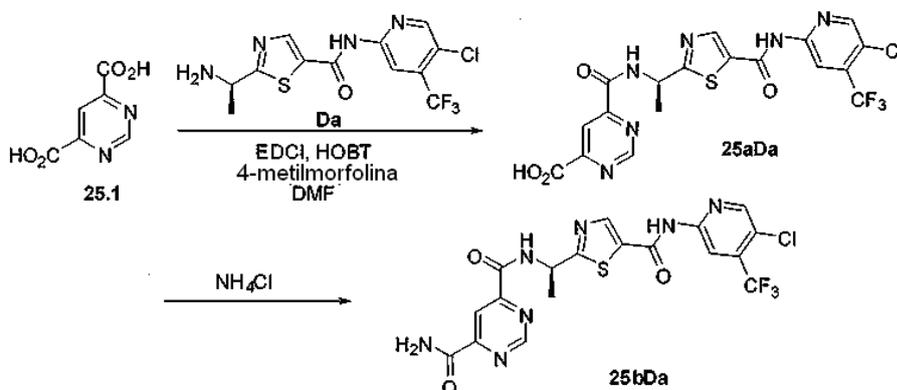
25 **Esquema 24.**



30 **Síntesis del compuesto 24a y 24b.** Una solución de **14aD** (200 mg, 0,0004 mol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (10 mg, 0,00002 mol) en metanol (30 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (75,90 µl, 0,0004358 mol). La mezcla se puso a continuación en una autoclave de Parr y se lavó abundantemente con CO. La autoclave se cargó a continuación con CO hasta 10 bar y se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró para retirar cualquier sólido, y la solución de color pardo rojizo resultante se concentró hasta un sólido de color pardo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **24a** (22 mg, 11 %) y **24b** (2,8 mg, 1 %). **24a**: *m/z* 530 [M + 1]. **24b**: *m/z* 554 [M + 1]<sup>+</sup>.

35

**Esquema 25.**



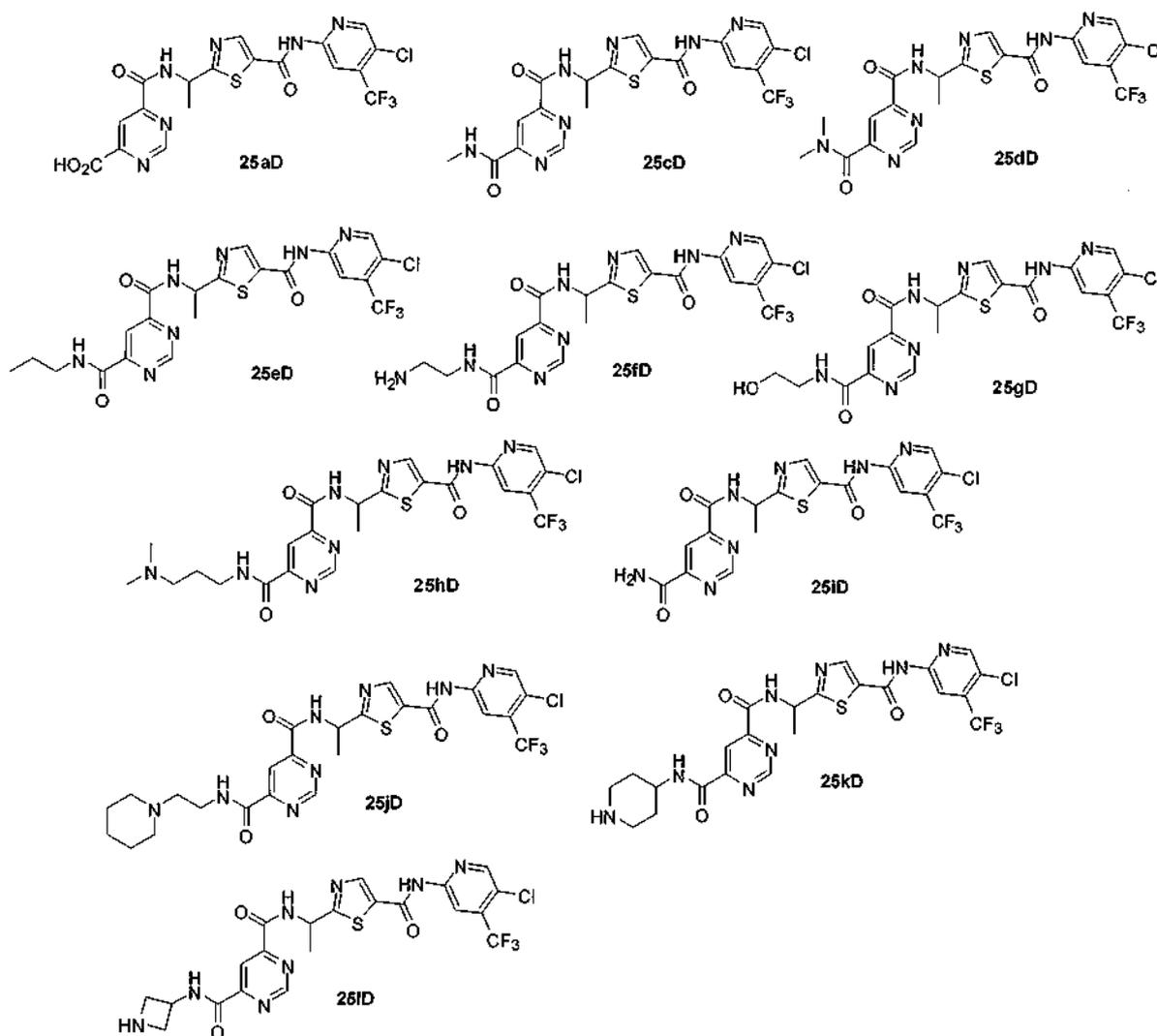
40 **Síntesis del compuesto 25aDa.** A una solución en agitación de **25.1** (600 mg, 3,569 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C se añadieron HOBT (361 mg, 2,676 mmol), EDCI (855 mg, 4,46 mmol) y NMM (288 mg, 2,854 mmol). Después de agitar durante 30 min, se añadió **Da** (626 mg, 1,784 mmol), y la reacción se agitó durante 4 h a 10-15 °C. Después de la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo dos veces con DCM (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en agua y se acidificó con HCl 6 N (pH = 2-3). El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua, EtOAc (5 ml), y hexano, y se secó al vacío. El sólido de color blanco o tenido se destiló conjuntamente dos veces con CCl<sub>4</sub> para obtener **25aDa** (710 mg, 79,41 %).

45

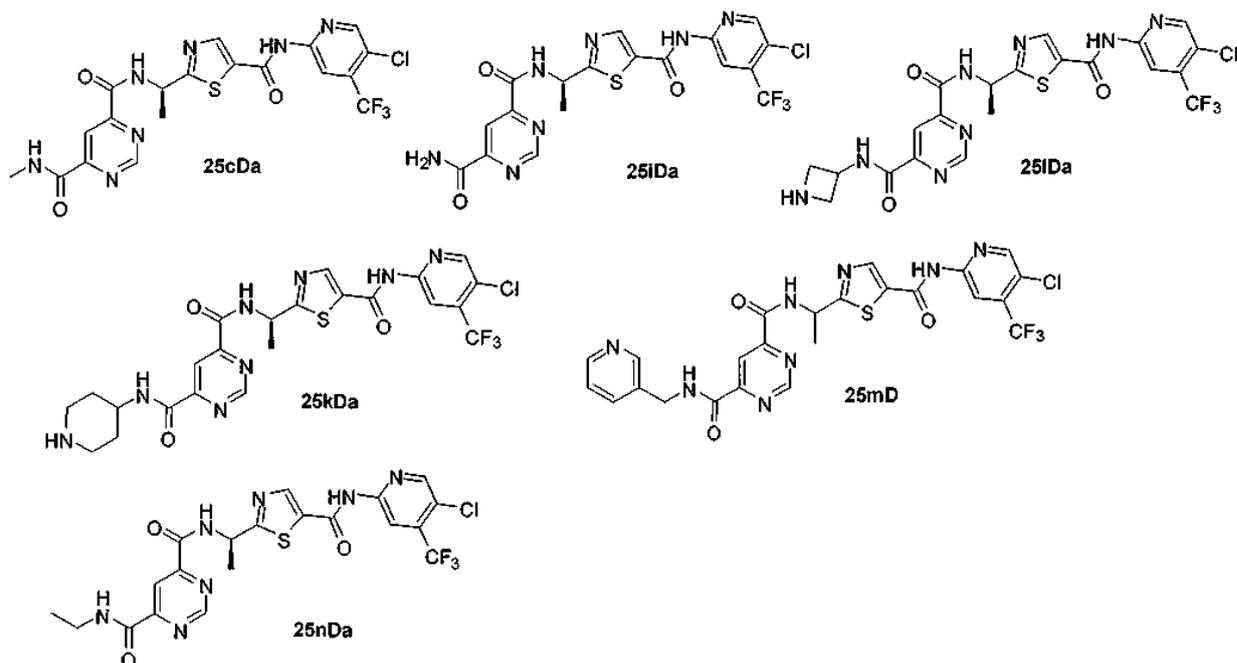
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$ : 14,0-14,4 (s, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  intercambiable), 11,7 (s, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  intercambiable), 9,95 (d, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  intercambiable), 9,5 (s, 1H), 8,8 (2s, 2H), 8,5 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 5,5 (m, 1H), 1,7 (d, 3H);  $m/z$  501  $[\text{M} + 1]^+$ .

5 **Síntesis del compuesto 25bDa.** A una solución del compuesto **25aDa** (100,0 mg, 0,1997 mmol) en DMF (4,0 ml) se añadieron HOBT (200 mg, 0,15 mmol), EDCI (47,8 mg, 0,250 mmol) y 4-metilmorfolina (60  $\mu\text{l}$ , 0,6 mmol). La solución de color pardo resultante se trató a continuación con cloruro de amonio (21 mg, 0,40 mmol). Después de agitar durante 4 h, esta mezcla se purificó por HPLC preparativa Gilson (caudal 20, de 10 % de B (MeCN con 0,1 % de ácido fórmico) a 95 % de B en 10 min), para proporcionar **25bDa** en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 19 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 11,72 (s a, 1 H), 9,93 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1 H), 9,50 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,46 - 8,41 (m, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 5,54 - 5,45 (m, 1 H), 1,70 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 3 H);  $m/z$  500  $[\text{M} + 1]^+$ .

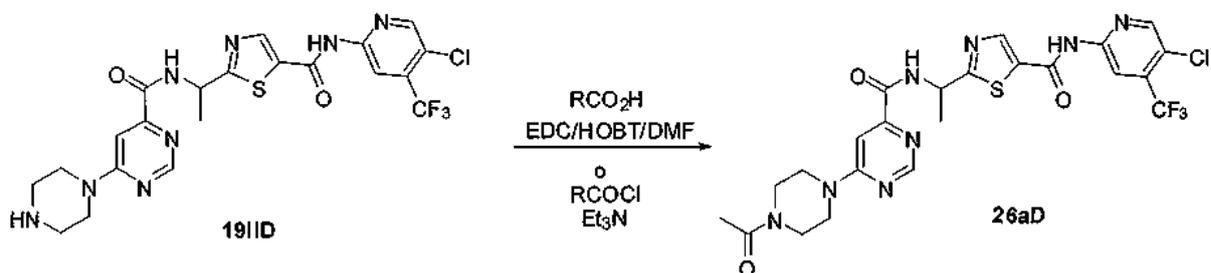
15 **Compuestos 25aD-25iD.** Usando diferentes aminas y el compuesto **D**, se sintetizaron los siguientes compuestos como se muestra a modo de ejemplo en el Esquema **25**.



20 **Compuestos 25cDa, 25iDa, 25kDa, 25lDa, 25mDa, y 25nDa.** Usando diferentes aminas y el compuesto **Da**, se sintetizaron los siguientes compuestos como se muestra a modo de ejemplo en el Esquema **25**.

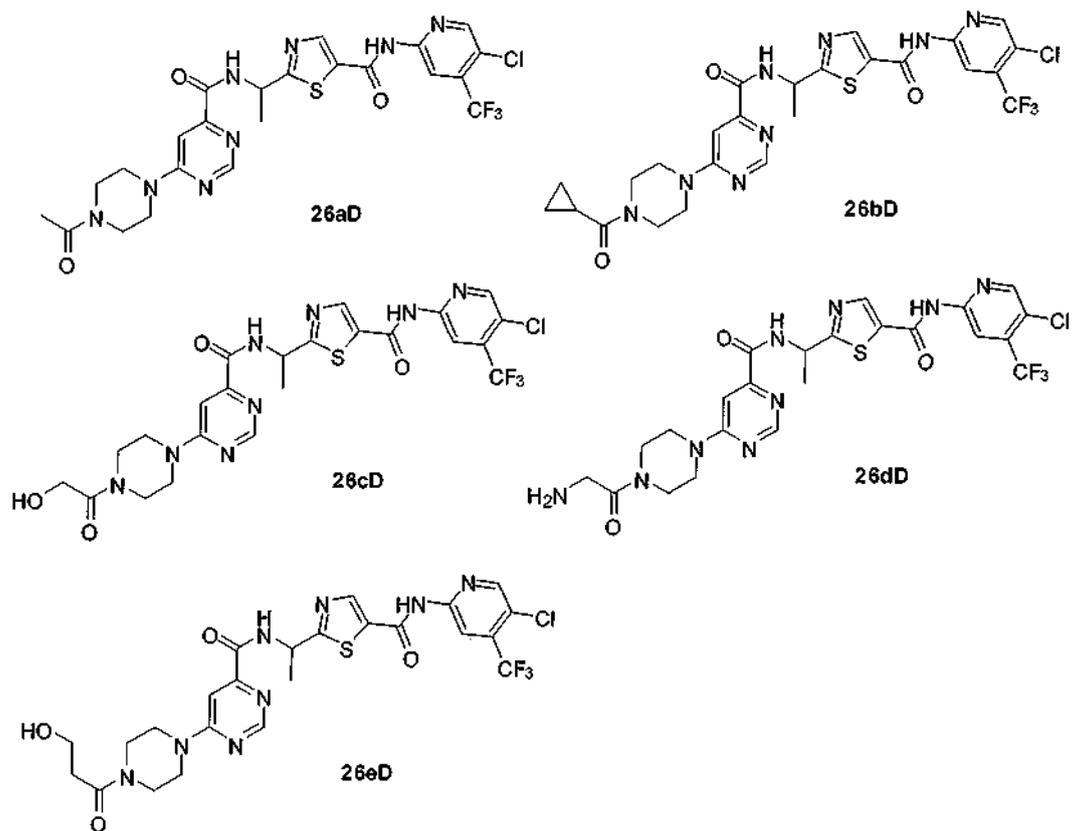


Esquema 26.

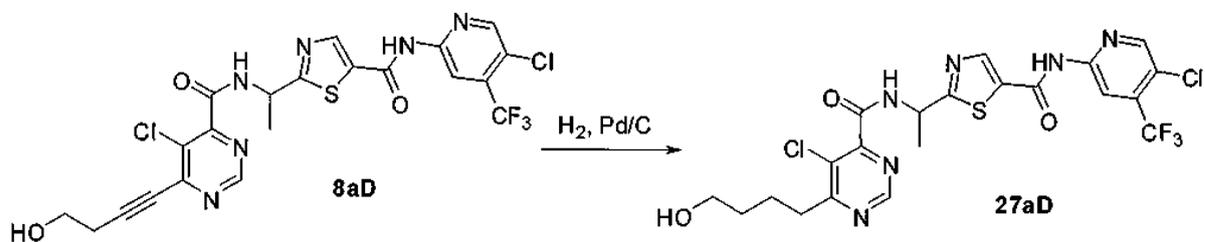


5

**Síntesis de los compuestos 26aD-26eD.** Los compuestos 26aD-26eD se prepararon por acoplamiento del correspondiente ácido carboxílico o cloruro de ácido con la amina 19lID en condiciones convencionales de acoplamiento de ácido.

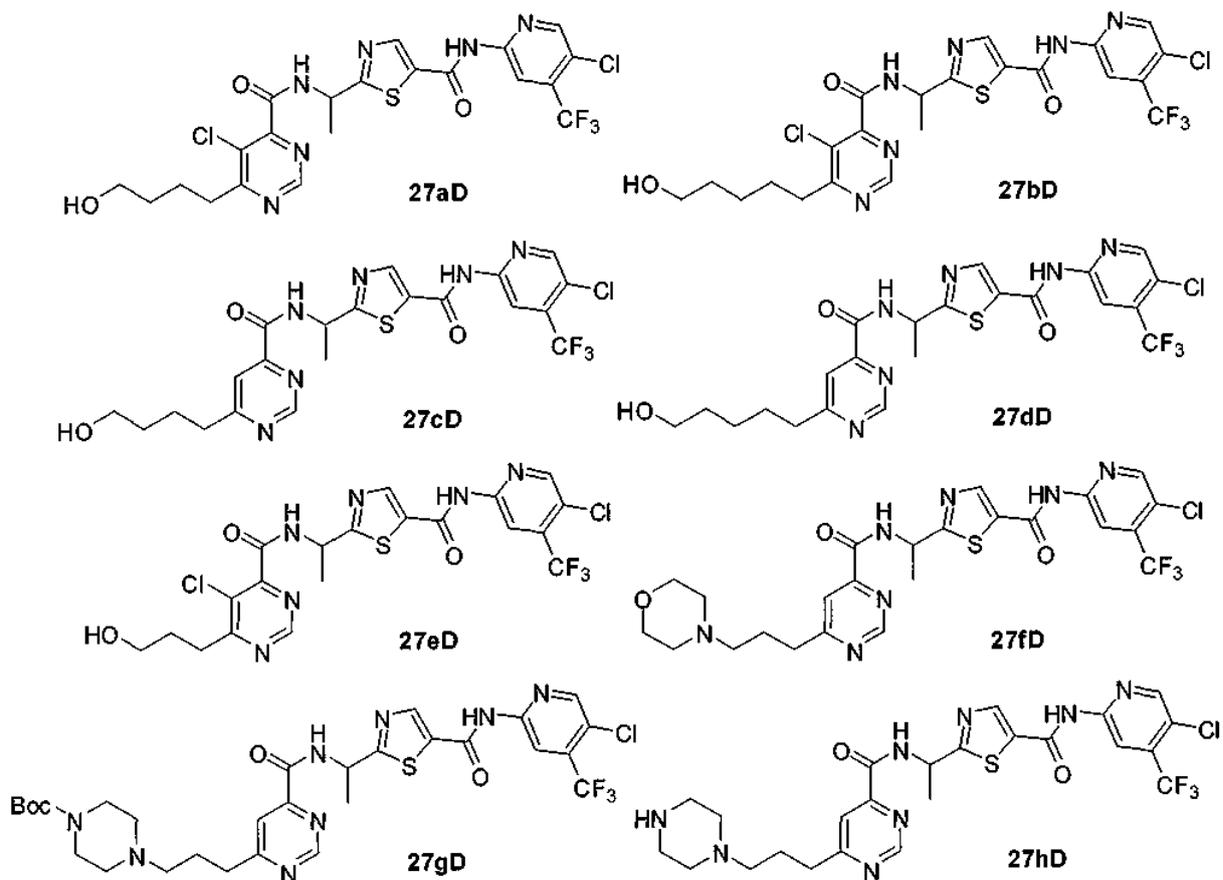


Esquema 27.

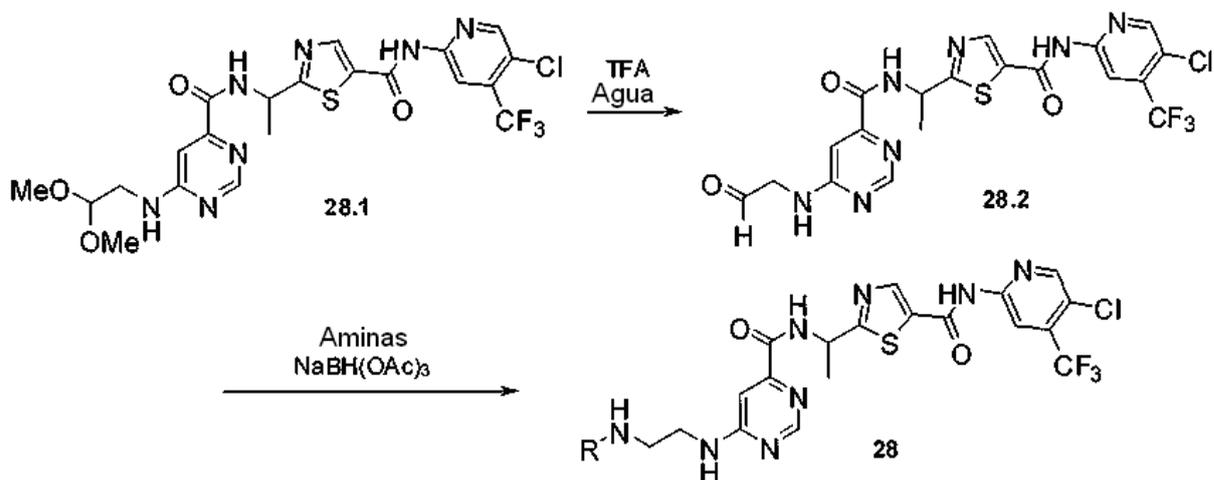


5

**Síntesis de los compuestos 27aD-26hD.** Los compuestos 27aD-27hD se prepararon por hidrogenación de los correspondientes alquinos en condiciones convencionales de hidrogenación de alquinos.

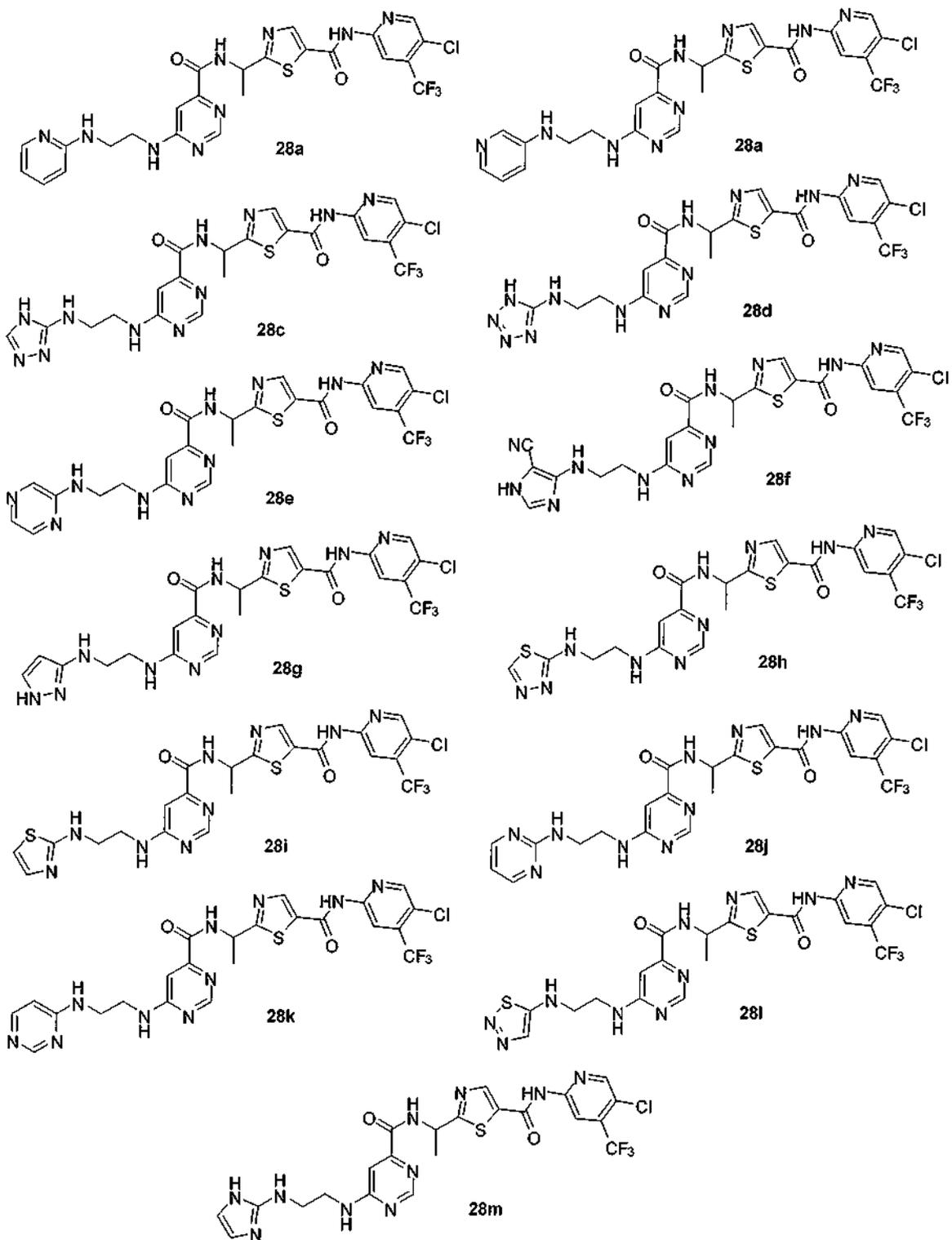


Esquema 28.

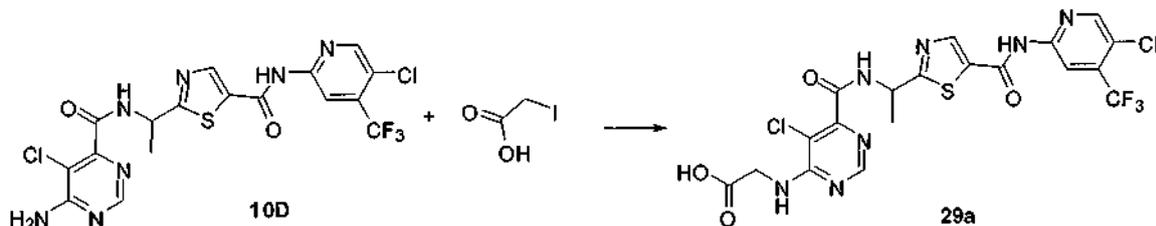


5

**Síntesis de los compuestos 28a-28m.** Los compuestos 28a-28m se prepararon por aminación reductora de diferentes aminas y el compuesto 28.2 como se muestra a modo de ejemplo en el Esquema 28.

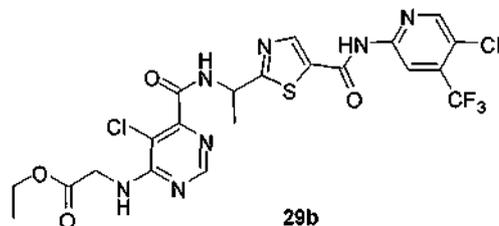


## Esquema 29.

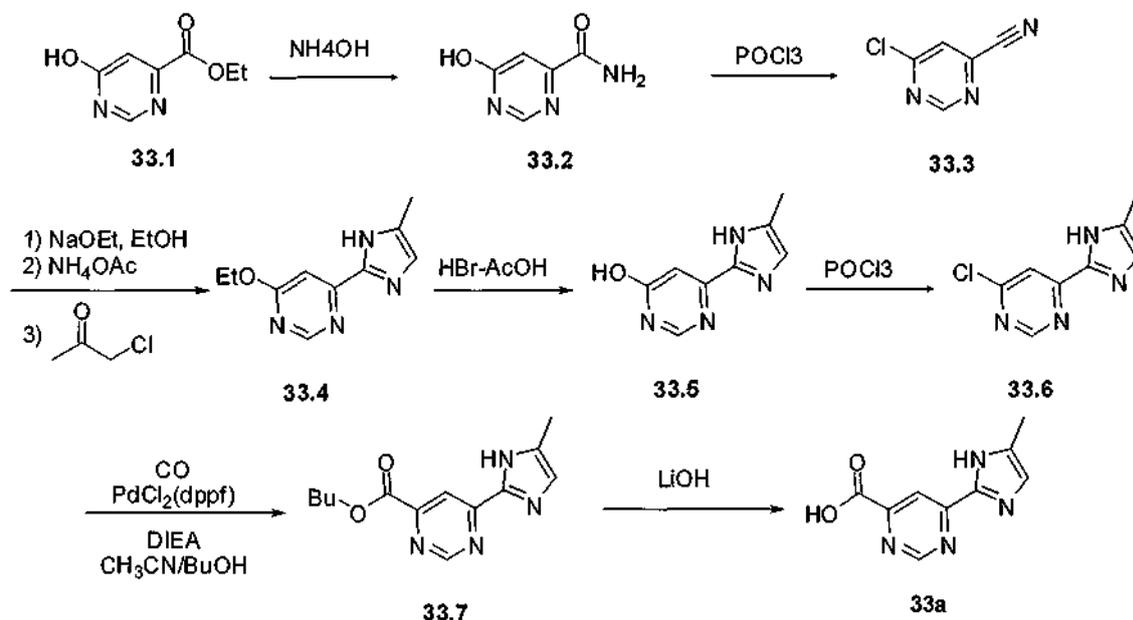


**Síntesis del compuesto 29a.** A una solución de **10D** (30,0 mg, 0,059 mmol) en THF (5,00 ml) se añadieron terc-butóxido potásico 1 M en THF (0,071 ml, 0,07 mmol), 4-metilmorfolina (0,020 ml, 0,178 mmol) y ácido yodoacético (12,1 mg, 0,065 mmol). Después de agitar a 25 °C durante 18 h, la mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa, para proporcionar **29a** en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 60 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 11,77 (s, 1 H), 9,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,06 (t, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 5,40 - 5,31 (m, 1 H), 4,07 (d, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 1,59 (d, *J* = 7,1 Hz, 3 H); m/z 564 [M + 1]<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto 29b.** El compuesto **29b** se sintetizó como se muestra a modo de ejemplo en el Esquema 29 sustituyendo 2-bromoacetato de etilo por ácido yodoacético.



## Esquema 33.



**Síntesis del compuesto 33.2.** El compuesto **33.1** (30 g, 178,5 mmol) se trató con solución de hidróxido de amonio (300 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 10 h. Después del consumo del material de partida (por TLC), el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío. El material en bruto se destiló conjuntamente con tolueno para proporcionar **33,2** (15 g, 60,43 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,6-11,0 (s a, 1H, D<sub>2</sub>O intercambiable), 8,25 (s, 1H), 8,0-7,9 (s a, 1H, D<sub>2</sub>O intercambiable), 7,9-7,8 (s a, 1H, D<sub>2</sub>O intercambiable), 6,8 (s, 1H); m/z 140,0 [M + 1]<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto 33.3.** Una mezcla de **33.2** (15 g, 107,9 mmol) en POCl<sub>3</sub> (105 ml, 7 volúmenes) se calentó a

reflujo durante 16 h. Después del consumo del material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en agua enfriada en hielo y se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10 % de acetato de etilo/hexano para proporcionar **33.3** (9,8 g, 65,33 %) en forma de un jarabe de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (1H, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,15 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

**Síntesis del compuesto 33.4.** A una solución en agitación de **33.3** (4 g, 28,77 mmol) en etanol absoluto (40 ml) se añadió NaOEt preparado recientemente (5,86 g, 86,33 mmol) a TA y se agitó durante 3 h. Después del consumo completo del material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con etanol absoluto (40 ml), y se trató con NH<sub>4</sub>OAc (8,87 g, 115,08 mmol) a TA y se continuó la agitación durante una noche a TA. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en etanol absoluto (120 ml). A esto se añadió cloroacetona (6,93 ml, 86,33 mmol) a TA y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 16 h. Después del consumo completo del material de partida (por TLC), los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua y se neutralizó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 40 % de EtOAc/hexano para obtener **33.4** (300 mg, 6,97 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,3-10,0 (s a, 1H, D<sub>2</sub>O intercambiable), 8,65 (s, 1H), 7,41 (2s, 1H), 6,95 (2s, 1H), 4,6-4,4 (c, 2H), 2,4 (d, 3H), 1,41 (t, 3H); m/z 205,0 [M + 1]<sup>+</sup>.

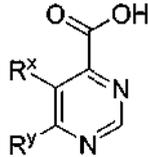
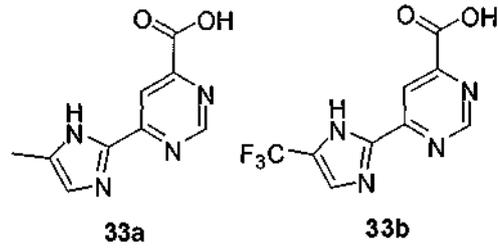
**Síntesis del compuesto 33.5.** Una mezcla de **33.4** (300 mg, 1,47 mmol) en HBr-acético ácido (10 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h en atmósfera inerte. Después del consumo completo del material de partida (por TLC), el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se disolvió en agua; la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (30 ml). La fase acuosa se evaporó a presión reducida y el compuesto en bruto se secó con tolueno (se destiló conjuntamente) para obtener **33.5** (200 mg, 77,51 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (1H, 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,15 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 2,18 (s, 3H); m/z 177,0 [M + 1]<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto 33.6.** Una mezcla de **33.5** (0,2 g, 1,13 mmol) en POCl<sub>3</sub> (10 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 4 h en atmósfera inerte. Después del consumo completo del precursor de partida (por TLC), la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se neutralizó a pH ~ 7 usando NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron a presión reducida para proporcionar **33.6** (0,15 g, 68 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,18 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 2,31 (s, 3H); m/z 194,9 [M + 1]<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto 33.7.** A una solución en agitación de **33.6** (0,3 g, 1,54 mmol) en acetonitrilo (9,0 ml) y n-BuOH (9,0 ml) en una bomba de acero se añadió dppf-PdCl<sub>2</sub> (0,15 g) seguido de N-etildisopropilamina (0,4 ml, 2,3 mmol) a TA en atmósfera inerte. La bomba de acero se llenó con monóxido de carbono (120 psi (827 kPa)) y se calentó a 65 °C durante 16 h. Después del consumo completo del material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener un material en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30 % de EtOAc/hexano para proporcionar **33.7** (mezcla de dos isómeros) (0,2 g, 49 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,4-10,2 (s a, 1H), 9,12 (2s, 1H), 8,62 (2s, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,42 (t, 2H), 2,38 (d, 3H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,61-1,40 (m, 2H), 1,02 (t, 3H); m/z 260,9 [M + 1]<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto 33a.** A una solución en agitación de **33.7** (0,2 g, 0,76 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió solución de LiOH (1 M en H<sub>2</sub>O) (0,769 ml, 0,76 mmol) a TA en atmósfera inerte y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a TA. Después del consumo completo del precursor de partida (por TLC), los componentes volátiles se evaporaron al vacío y el material en bruto se disolvió en agua (10 ml). La fase acuosa se lavó con EtOAc (10 ml) y se acidificó con HCl 2 N a 0 °C. El sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano (10 ml) y se secó al vacío para proporcionar **33.7** (0,15 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,20-13,91 (s a, 1H, D<sub>2</sub>O intercambiable), 9,38 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 2,21 (s, 3H); m/z 205,0 [M + 1]<sup>+</sup>.

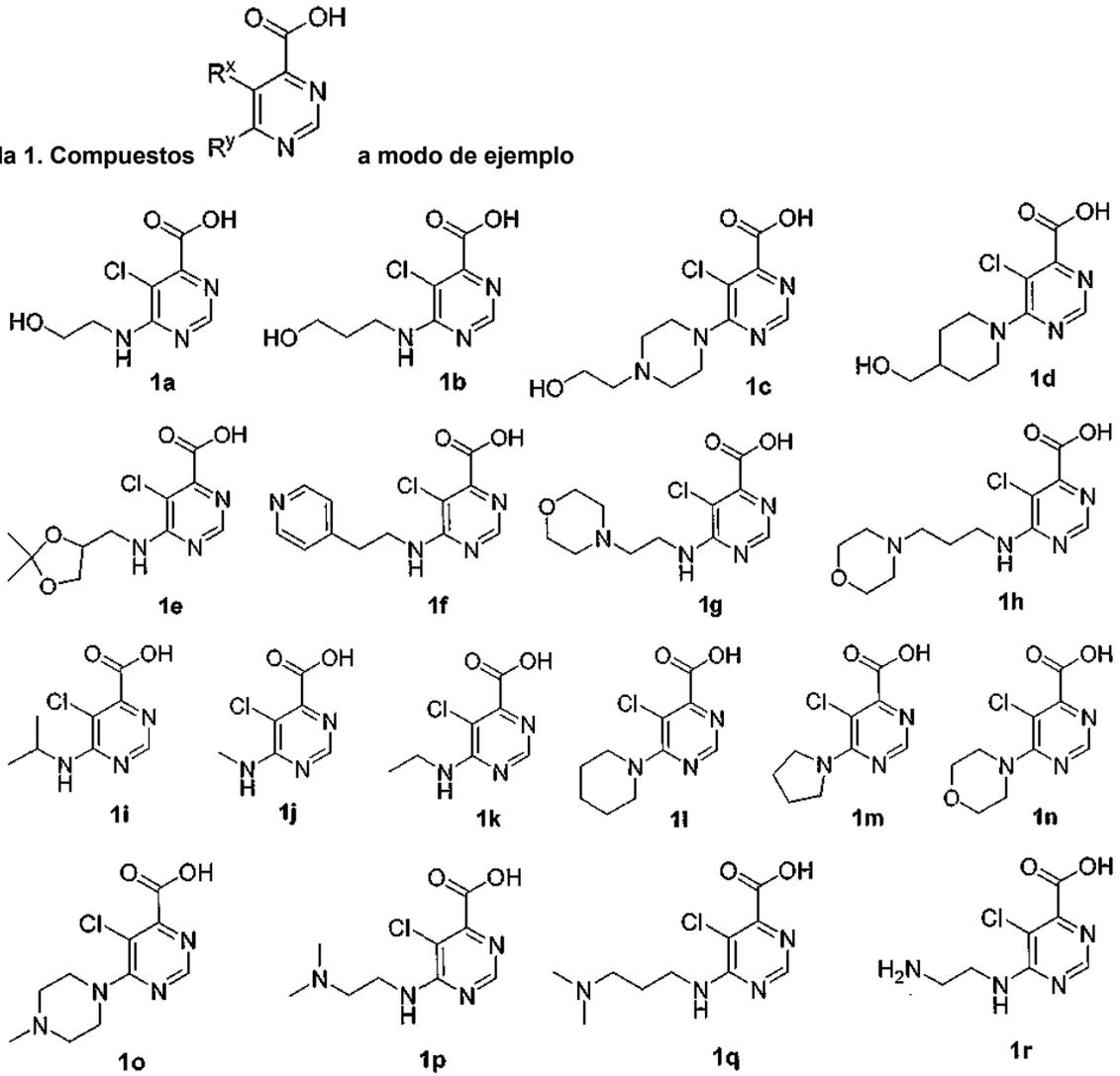
**Compuestos 33a-33b.** Usando 4-cloro-6-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)pirimidina (véanse los documentos que Patente WO2007076473 y WO2007076474), se sintetizó el compuesto **33b** como se muestra a modo de ejemplo en el Esquema **33**.

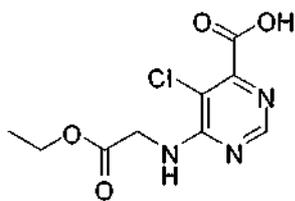


En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula para su uso en la preparación de los compuestos de la presente invención se selecciona entre los que se exponen a continuación en la **Tabla 1**.

5

**Tabla 1. Compuestos a modo de ejemplo**

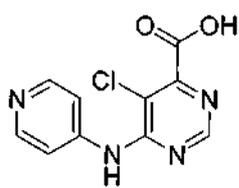




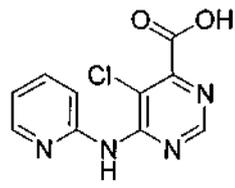
1s



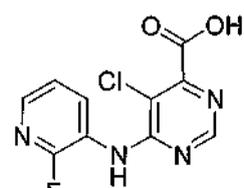
1t



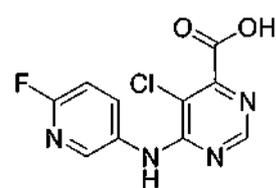
2a



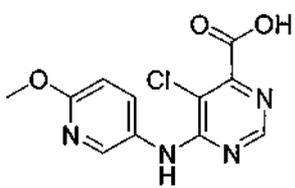
2b



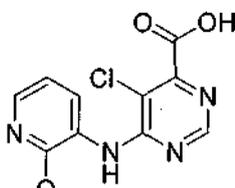
2c



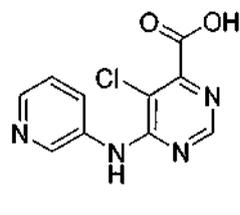
2d



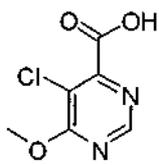
2e



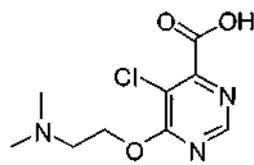
2f



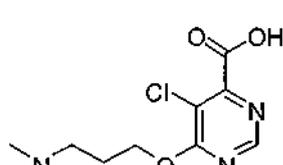
2g



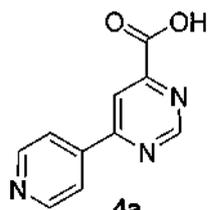
3a



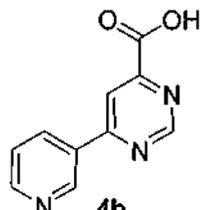
3b



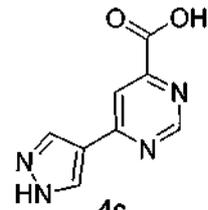
3c



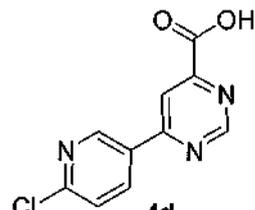
4a



4b



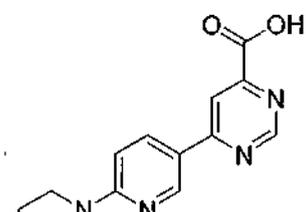
4c



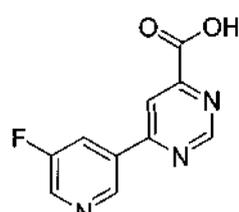
4d



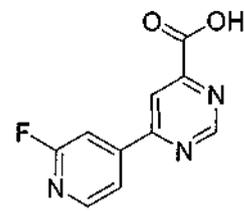
4e



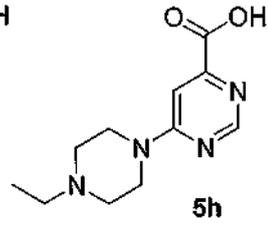
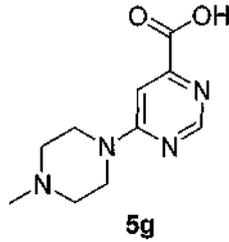
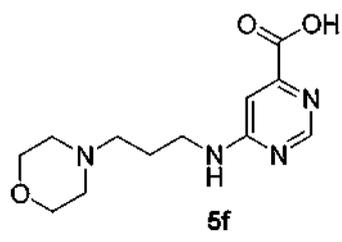
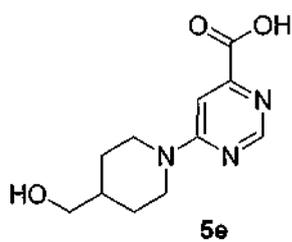
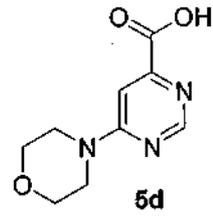
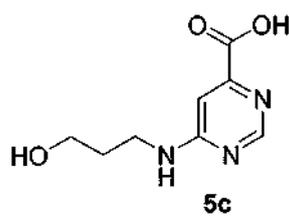
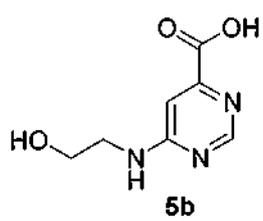
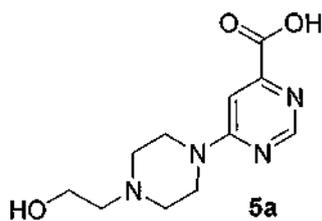
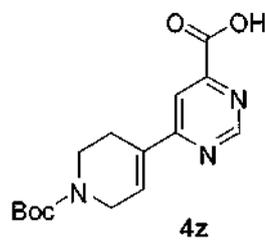
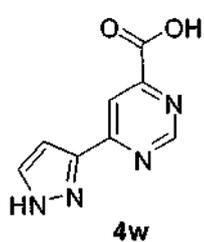
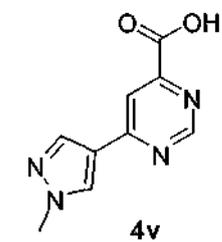
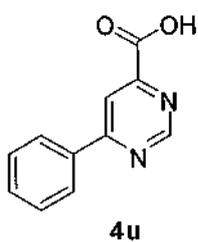
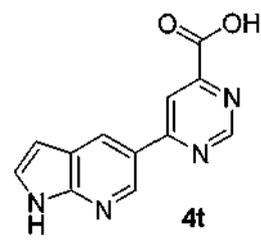
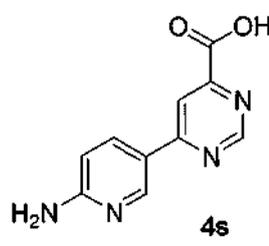
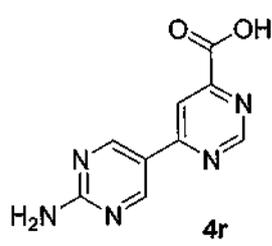
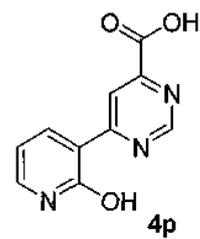
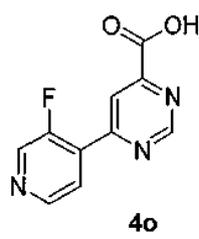
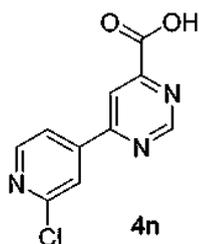
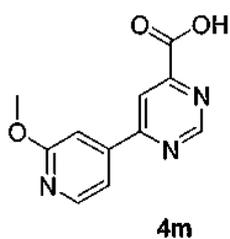
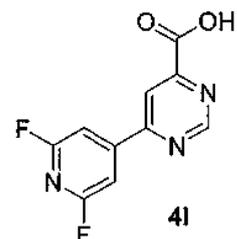
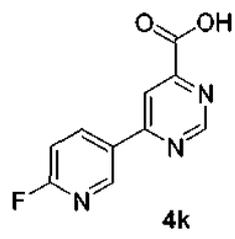
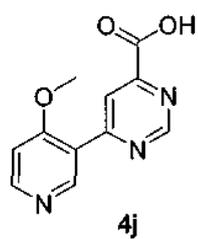
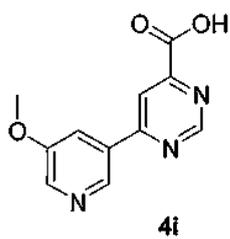
4f

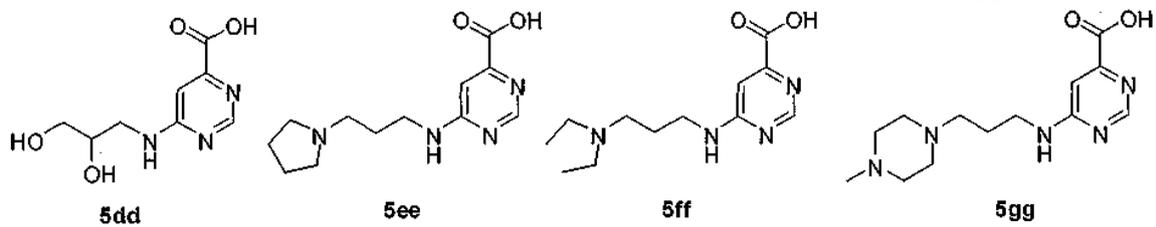
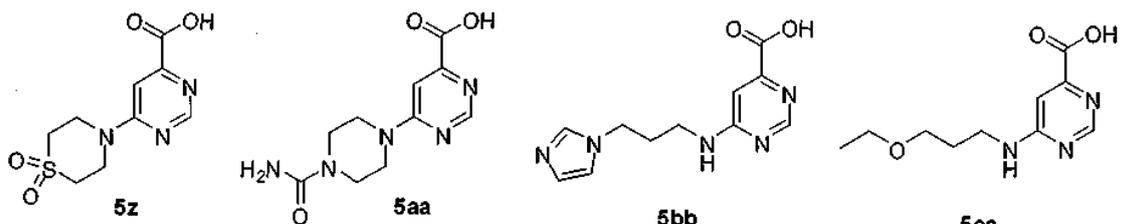
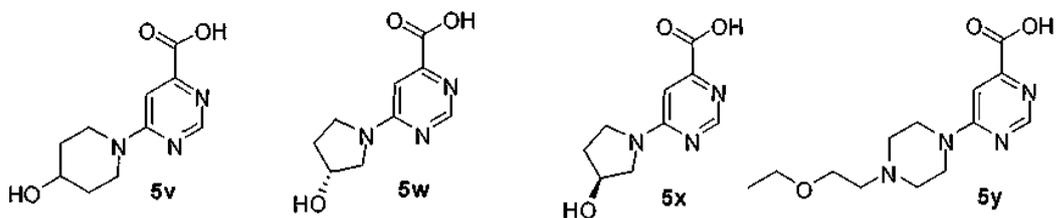
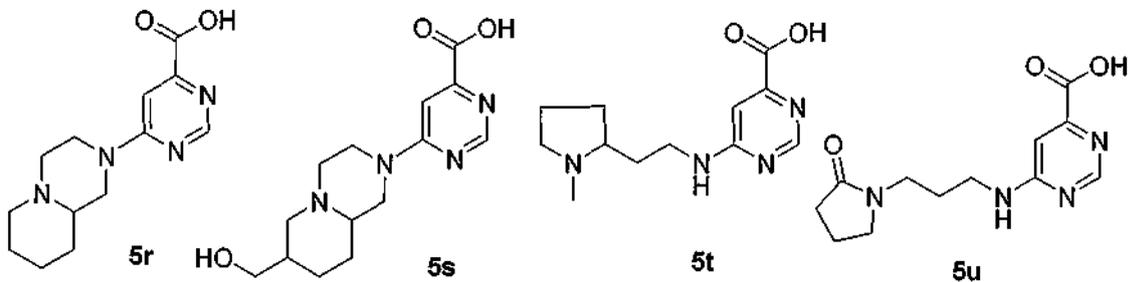
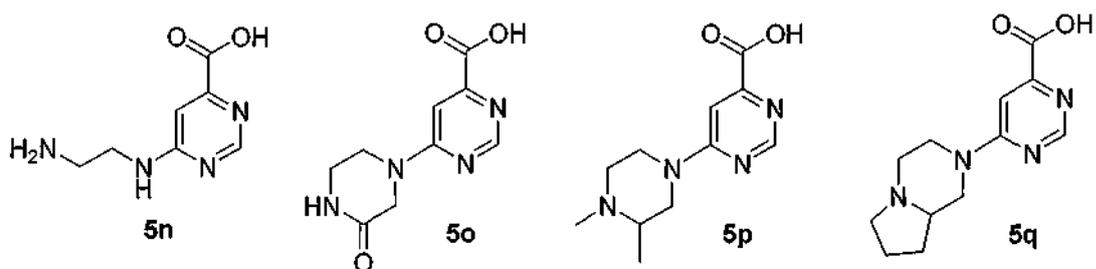
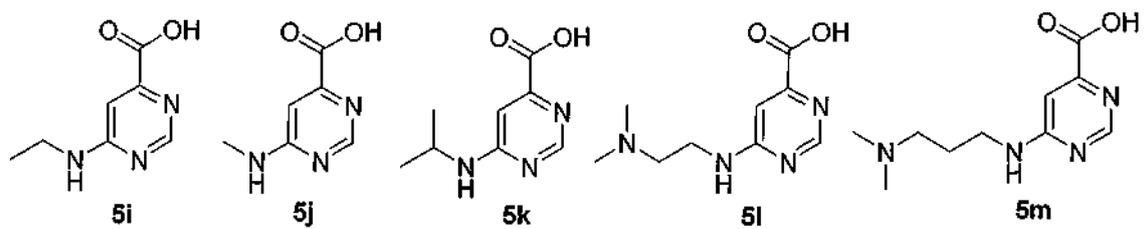


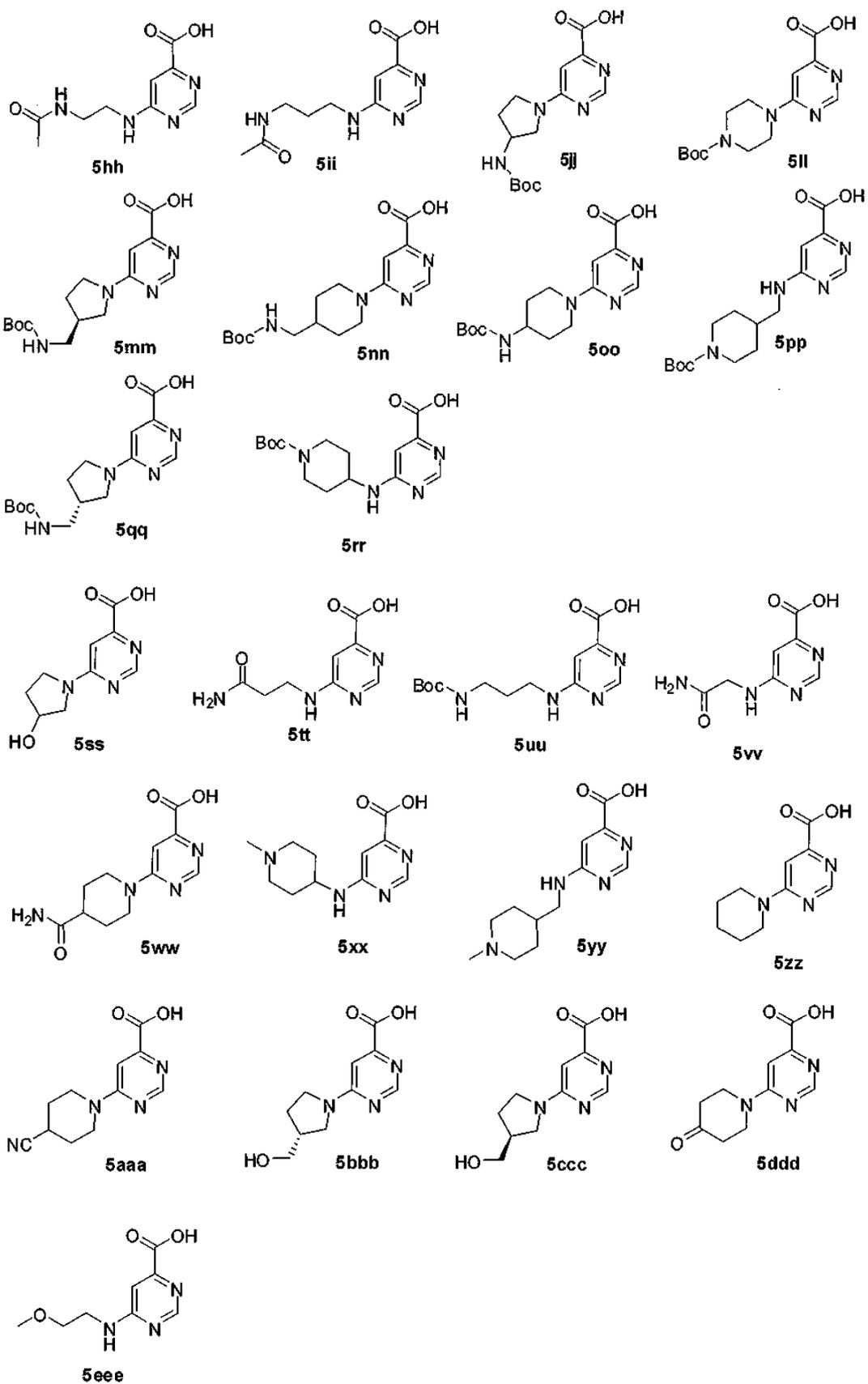
4g

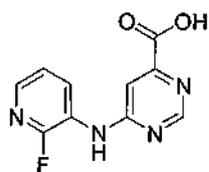


4h

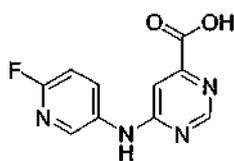




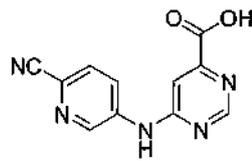




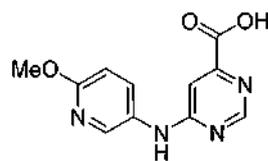
6a



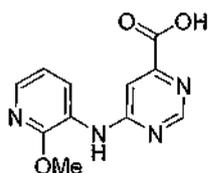
6b



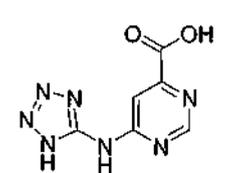
6c



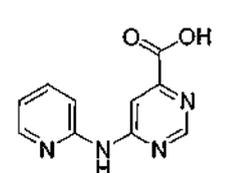
6d



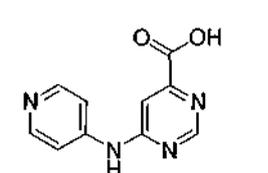
6e



6f



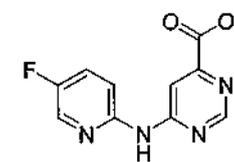
6g



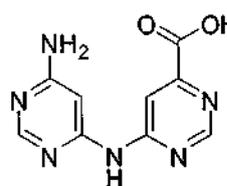
6h



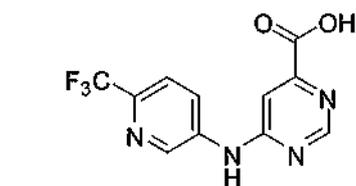
6i



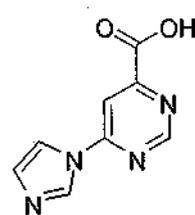
6j



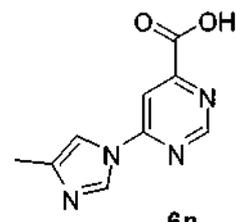
6k



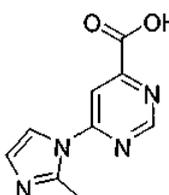
6l



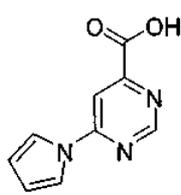
6m



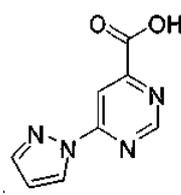
6n



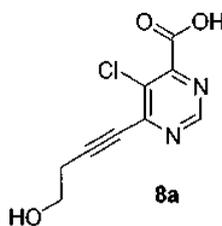
6o



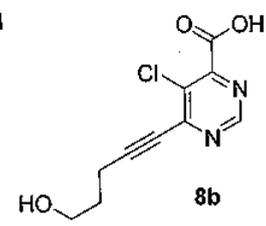
6p



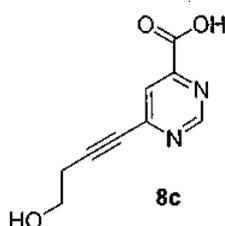
6q



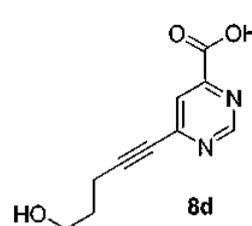
8a



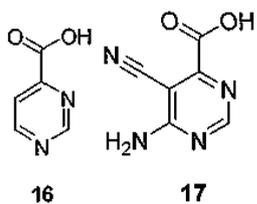
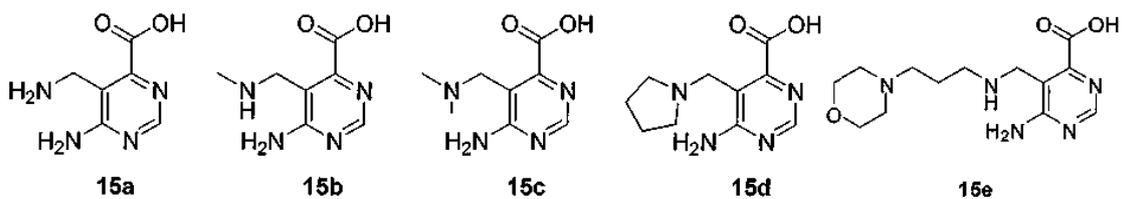
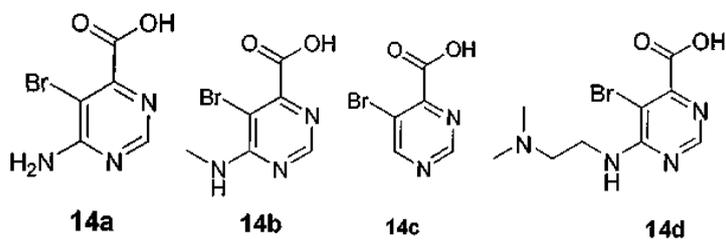
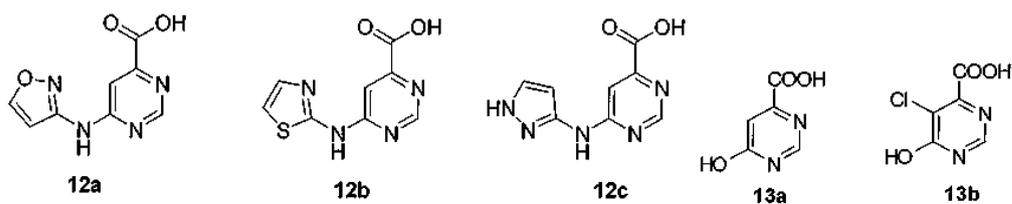
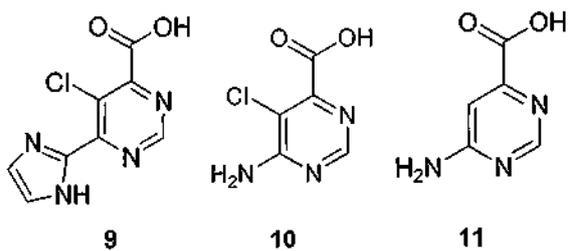
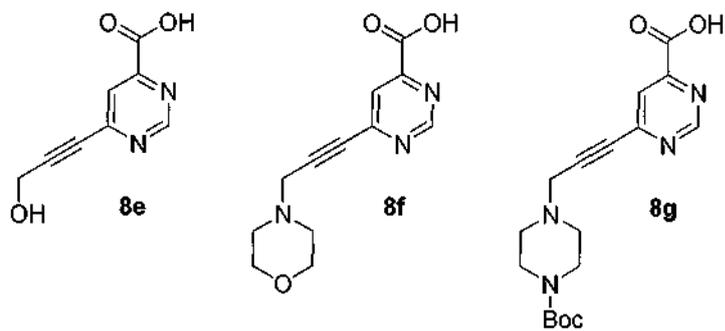
8b

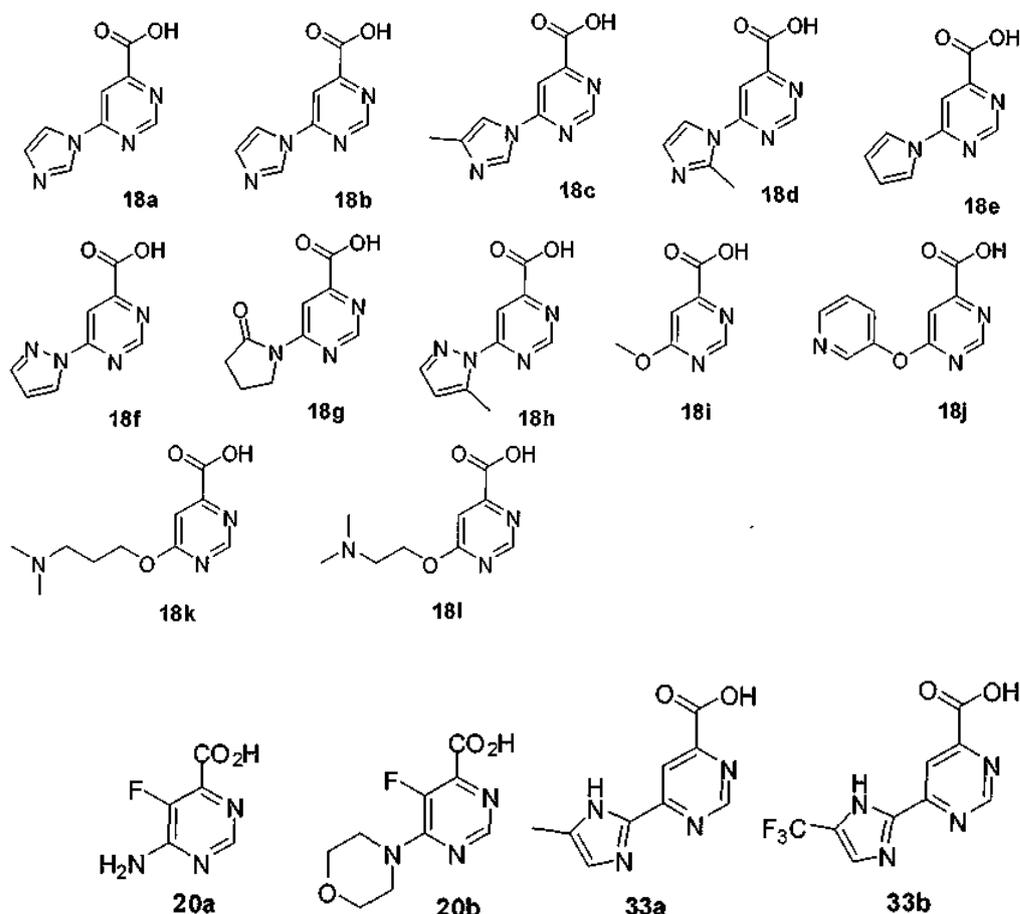


8c



8d



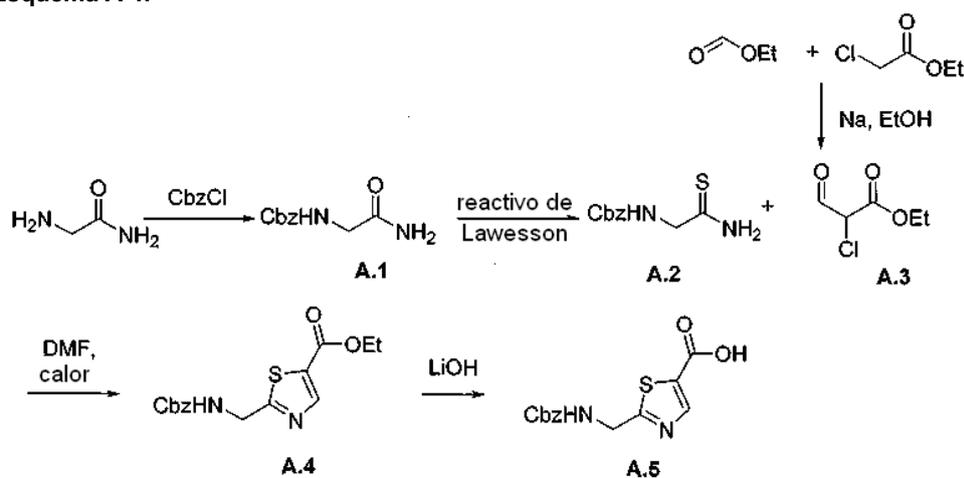


### Síntesis de los restos -L<sup>1</sup>-Cy<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-Cy<sup>2</sup>

5

#### (1) Condensación de tiazol

#### Esquema A-1.



10

**Síntesis del compuesto A.1.** A una solución enfriada en hielo de 2-amino-acetamida (100 g, 0,90 mol) en agua/dioxano (1200 ml, 1:1), se añadió lentamente CbzCl (130 ml, 0,90 mol). La reacción se llevó a TA y se agitó a TA durante 12 h. El dioxano se retiró a presión reducida y la mezcla de reacción se filtró y se secó con aire para obtener el compuesto A.1 en forma de un sólido de color blanco (167,0 g, 88 %). RMN <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ: 7,4 (s, 5H), 6,8 (1H, D<sub>2</sub>O intercambiable), 6,2 (1 H, D<sub>2</sub>O intercambiable), 6,1 (1 H, D<sub>2</sub>O intercambiable), 5,1 (s, 2 H), 3,8 (d, 2 H, J = 5 Hz); LCMS: m/z 209,3 [M + 1]<sup>+</sup>.

15

**Síntesis del compuesto A.2.** A una solución del compuesto **A.1** (0,5 g, 0,0024 mol) en dioxano (7 ml) se añadió reactivo de Lawesson (0,5 g, 0,0013 mol). La reacción se calentó a 60 °C durante 30-45 min. La reacción se llevó a TA y se agitó durante un período adicional de 4 h. El dioxano se retiró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (3 ml) y la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (2 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron de nuevo con NaHCO<sub>3</sub> sat. (3 x 5 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para formar el compuesto **A.2** en forma de un sólido de color amarillo claro (0,42 g, 79 %). RMN <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ: 7,4 (s, 5 H), 6,4 (1 H, D<sub>2</sub>O intercambiable), 5,2 (s, 2 H), 4,2 (d, 2 H, J = 5 Hz); LCMS: *m/z* 224,9 [M + 1]<sup>+</sup>.

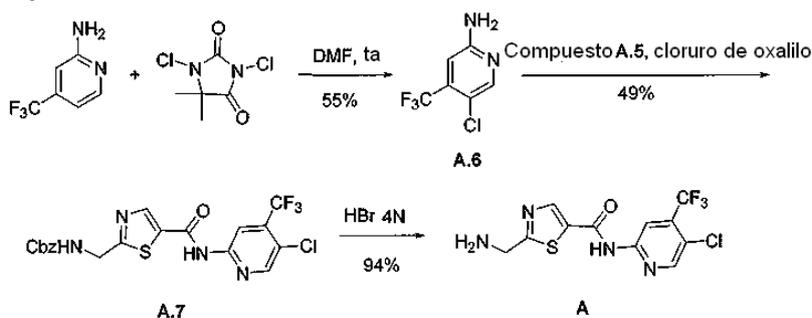
**Síntesis del compuesto A.3.** Se recogieron cloroacetato de etilo (50 g, 0,409 mol) y formiato de etilo (30,3 g, 0,409 mol) en tolueno anhidro (500 ml) y se enfriaron a 0 °C. Se añadió NaOEt (33 g, 0,485 mol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 h y a continuación a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (250 ml) y se lavó con Et<sub>2</sub>O (2 x 250 ml). La fase acuosa se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 4 usando HCl 5 N. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto **A.3** en forma de un aceite de color pardo claro (54 g, 88 %), que se usó sin purificación adicional.

**Síntesis del compuesto A.4.** A una solución del aldehído **A.3** (54 g, 0,36 mol) en DMF anhidra (42 ml), se añadió una solución del compuesto **A.2** (40,3 g, 0,18 mol) en DMF anhidra (320 ml). La reacción se calentó a 50 °C durante 3 días. La mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadieron lentamente Et<sub>2</sub>O (390 ml) seguido de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml). Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat. (3 x 500 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para dar un material en bruto en forma de un aceite espeso de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **A.4** en forma de un sólido de color pardo (22 g, 19 %). RMN <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ: 8,3 (s, 1 H), 7,4 (s, 5 H), 5,6 (s a, 1 H), 5,2 (s, 2H), 4,7 (d, 2 H, J = 5 Hz), 4,4 (m, 2 H), 1,4 (m, 3 H); LCMS: *m/z* 320,9 [M + 1]<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto A.5.** A una solución enfriada con hielo del compuesto **A.4** (10 g, 0,0311 mol) en THF/H<sub>2</sub>O (80 ml, 1:1) se añadió LiOH (2,6 g, 0,062 mol). La reacción se agitó durante 3 h, después de lo cual el THF se retiró a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 50 ml). La fase acuosa se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl 3 N (20 ml) durante lo cual precipitó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua (2 x 100 ml) y se secó para dar el compuesto **A.5** en forma de un sólido de color blanco (7 g, 77 %). RMN <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,2 (s, 1 H), 7,4 (s, 5 H), (s a, 1 H), 5,2 (s, 2 H), 4,8 (d, 2 H, J = 4 Hz); RMN <sup>13</sup>C: (DMSO-d<sub>6</sub>, 60 MHz): 176,33, 162,04, 156,39, 147,62, 136,78, 130,25, 128,3, 127,7, 65,9, 42,71, 40,34; LCMS: *m/z* 292,8 [M + 1]<sup>+</sup>.

## (2) Acoplamiento de cloruro de oxalilo

### Esquema A-2.

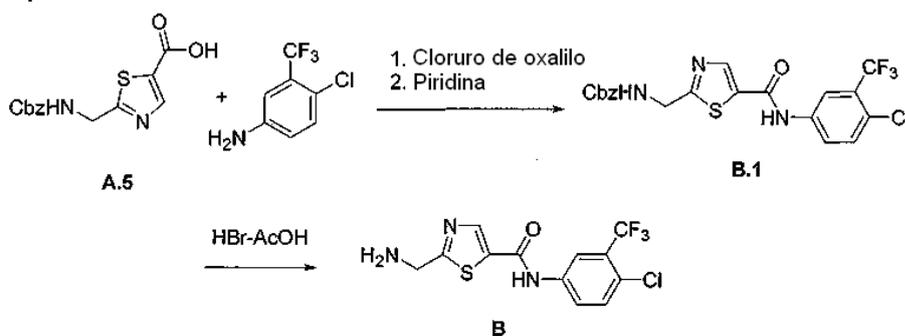


**Síntesis del compuesto A.6.** A una solución de 2-amino-4-trifluoropiridina (2,00 g, 0,0123 mol) en DMF (4 ml, 0,05 mol) se añadió gota a gota una solución de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (1,4 g, 0,0074 mol) en DMF (4 ml). La reacción se agitó a TA durante 2 h, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con éter (80 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por Combiflash (0-20 % de EtOAc/Hexanos) para dar el compuesto **A.6** en forma de un aceite de color amarillo claro. (65 % de rendimiento); RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,8,16 (s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,76 (s a, 1 H); LCMS: *m/z* 197 [M + 1]<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto A.7.** Un vial de 20 ml se cargó con el compuesto **A.5** (191,8 mg, 0,0006561 mol), cloruro de metileno (3,0 ml), una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (390 μl) y DMF (10,0 μl, 0,000129 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a ta, a continuación se concentró al vacío y el residuo resultante se recogió en acetonitrilo (3,0 ml). A esta solución se añadió una solución del compuesto **A.6** (129 mg, 0,000656 mol) y piridina (0,5 ml, 0,006 mol) en acetonitrilo (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por Combiflash (0-30 % de EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto **A.7** con un 49 % de rendimiento. LCMS: *m/z* 471 [M + 1]<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto A.** Se cargó un vial con el compuesto **A.7** (1,0E2 mg, 0,00021 mol), ácido acético (1,0 ml, 0,018 mol) y bromuro de hidrógeno (300  $\mu$ l, 4 M/ ácido acético). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y acetato de etilo. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró para dar el compuesto **A** en forma de un sólido de color pardo claro (73 % de rendimiento), que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8,85 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 4,48 (s a, 2 H). LCMS:  $m/z$  337 [M + 1]<sup>+</sup>.

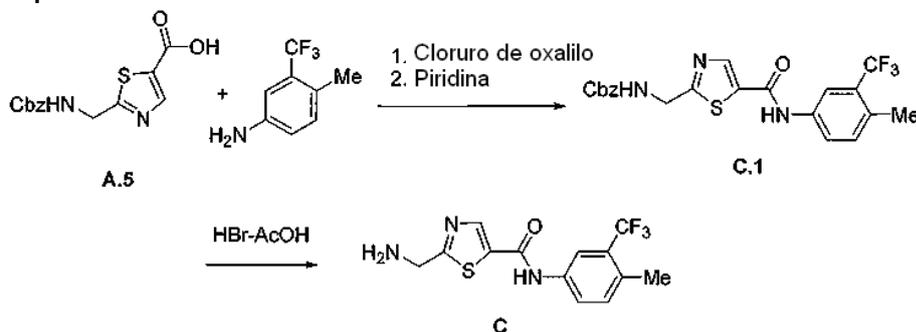
5

**Esquema B.**

10

**Síntesis del compuesto B.** El compuesto **A.5** se acopló a 4-cloro-3-trifluorometil-fenilamina y se desprotegió de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Esquema **A.2**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,40 (s, 1 H), 8,21 (d,  $J$  = 2,6 Hz, 1 H), 7,96 (dd,  $J^1$  = 8,7 Hz,  $J^2$  = 2,6, 1 H), 7,60 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1 H), 4,48 (s a, 2H); LCMS:  $m/z$  336 [M + 1]<sup>+</sup>.

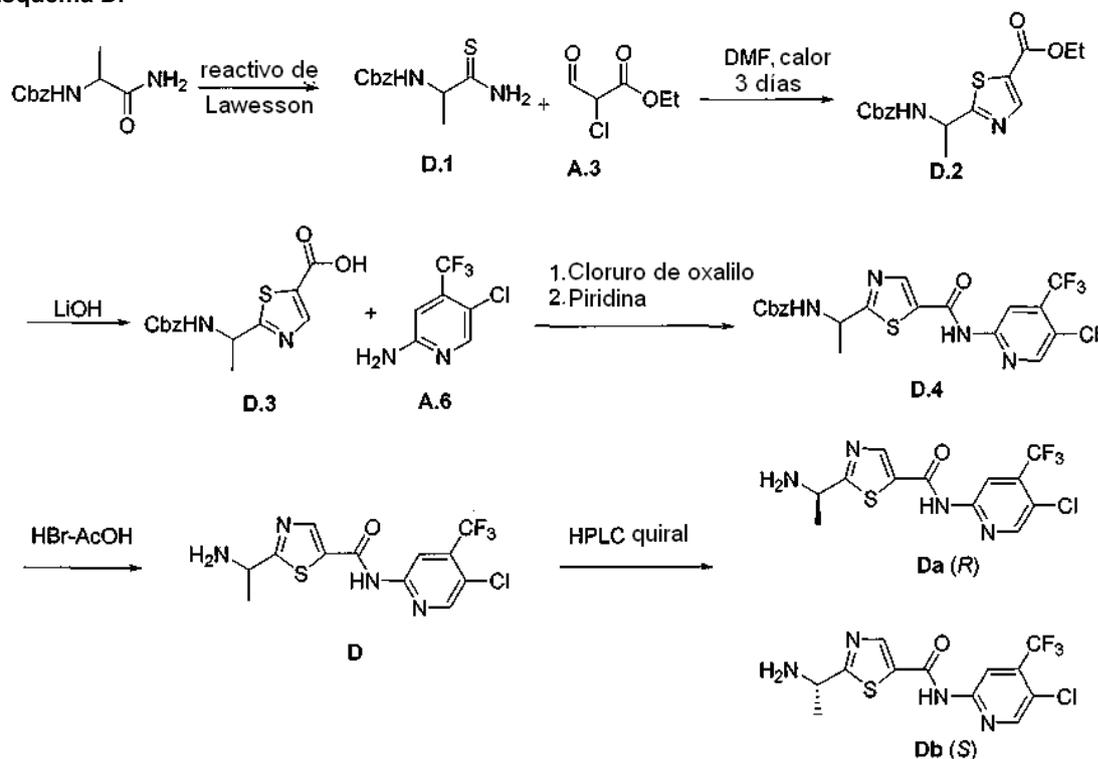
15

**Esquema C.**

20

**Síntesis del compuesto C:** El compuesto **A.5** se acopló a 4-metil-3-trifluorometil-fenilamina y se desprotegió de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Esquema **A.2**. **Compuesto C.1.** RMN <sup>1</sup>H: (MeOD-d<sub>4</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 8,3 (s, 1 H), 7,9 (s, 1 H), 7,7 (d, 1 H,  $J$  = 8 Hz), 7,3-7,2 (m, 8 H), 5,0 (s, 2 H), 4,5 (s, 2 H), 2,4 (s, 3 H); LCMS:  $m/z$  450,1 [M + 1]<sup>+</sup>;  $f_R$  = 0,2 (50 % de EtOAc/hexanos). **Compuesto C.** LCMS:  $m/z$  316,1 [M + 1]<sup>+</sup>.

## Esquema D.



5 Como se muestra en el Esquema D, usando Z-alanina-NH<sub>2</sub> como material de partida, se sintetizó el compuesto D siguiendo los mismos procedimientos que se han detallado anteriormente en los Métodos 3 y 4, Esquemas A-1 y A-2.

10 **Síntesis del compuesto D.1.** A una solución de Z-alanina-NH<sub>2</sub> (5 g, 22,5 mmol) en dioxano (100 ml) se añadió reactivo de Lawesson (5,4 g, 13,5 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo resultante se diluyó con una mezcla 1:1 de NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso: H<sub>2</sub>O (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con solución salina saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (10-60 % de EtOAc / hexanos) proporcionó el compuesto D.1 (4,7 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: *m/z*: 239 [M + 1]<sup>+</sup>.

20 **Síntesis del compuesto D.2.** El compuesto D.1 se condensó con el compuesto A.3 de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente (Esquema A-1) para proporcionar el compuesto D.2 (50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 8,3 (s, 1 H), 7,3-7,5 (m, 5 H), 5,4-5,5 (m, 1 H), 5,1 (m, 2 H), 4,3-4,4 (m, 2 H), 1,6-1,7 (d, 2 H), 1,3-1,4 (t, 3 H); LCMS: *m/z* 335 [M + 1]<sup>+</sup>.

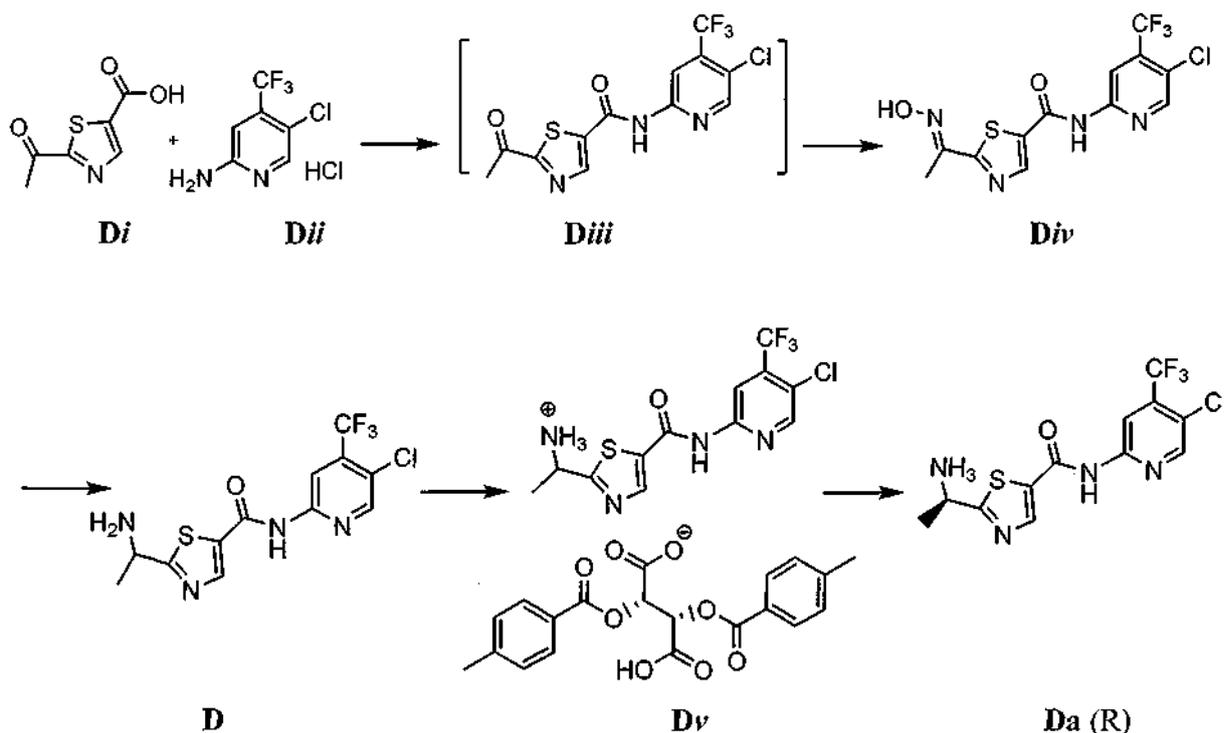
25 **Síntesis del compuesto D.3.** La hidrólisis del compuesto D.2 de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente (Esquema A-1) proporcionó el compuesto D.3 (83,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 8,2 (s, 1 H), 7,2-7,4 (m, 5 H), 5,1 (m, 2 H), 4,8-4,9 (m, 1 H), 1,3-1,5 (d, 2 H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 181,12, 162,22, 155,81, 147,85, 136,89, 130,05, 128,46, 128,0, 127,89, 65,86, 20,47; LCMS: *m/z* 307 [M + 1]<sup>+</sup>.

30 **Síntesis del compuesto D.4.** El compuesto D.3 se acopló al compuesto A.6 de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente (Esquema A-2) para proporcionar el compuesto D.4 (60 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 8,6 (s, 1 H), 8,4 (s, 2 H, 1 H D<sub>2</sub>O intercambiable), 8,2 (s, 1 H), 7,2 (s, 5 H), 5,4-5,5 (m, 1 H), 5,1 (s, 2 H), 5,1 (s, 2 H), 1,7 (d, *J* = 7 Hz, 3 H); LCMS: *m/z* 484,9 [M + 1]<sup>+</sup>.

35 **Síntesis del compuesto D.** El compuesto D.4 se desprotegió de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente (Esquema A-2) para proporcionar el compuesto D (85 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,77 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 4,22 (c, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H); LCMS: *m/z* 351 [M + 1]<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto Da y el compuesto Db.** El compuesto D se separó por HPLC preparativa quiral, usando una columna CHIRALCEL OJ y hexano/IPA/EtOH (80:15:5) como fase móvil para proporcionar el compuesto Da y el compuesto Db.

## Esquema D'.



5 Alternativamente, el compuesto **Da (R)** se preparó como se muestra anteriormente en el Esquema D'.

**Síntesis del compuesto Diii.** En un matraz seco y limpio se cargaron 21,83 g (127,5 mmol, 1,06 eq) de ácido 2-acetiltiazol-5-carboxílico (Compuesto **Di**), 40,5 ml de 1,2-dimetoxietano, y 42,8 mg (5 % moles) de N,N-dimetilformamida en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se mantuvo en agitación a 20-30 °C mientras se cargaban gota a gota 15,85 g (123,8 mmol, 1,03 eq) de cloruro de oxalilo durante 30 minutos. La solución de reacción resultante se mantuvo en agitación durante al menos 3 h a 25 °C. En un matraz separado se cargaron 28,07 g (120,5 mmol, 1 eq) de clorhidrato de 5-cloro-4-(trifluorometil)piridina-2-amina (Compuesto **Dii**), 87 ml de acetonitrilo, y 29,1 ml (360,3 mmol, 2,99 eq) de piridina en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se enfrió a 10 °C con agitación. La solución enfriada de **Dii** se añadió gota a gota la solución activada de **Di** durante 30 minutos. La solución combinada final se dejó calentar a TA, y la agitación se continuó durante un período adicional de 2 h. Esta solución se puede usar en la siguiente etapa sin aislamiento. Sin embargo, el compuesto **Diii** se puede aislar de la solución en este punto por adición gota a gota de agua hasta que se obtiene una suspensión espesa.

**Síntesis del compuesto Div.** La solución de **Diii**, del procedimiento descrito anteriormente, se calentó a 45 °C mientras se mantenía la agitación y una atmósfera de nitrógeno. A la solución caliente se añadieron gota a gota 9,30 g de NH<sub>2</sub>OH durante 5 minutos. Después de que se completara la adición, la agitación se continuó a 45 °C durante un período adicional de 4 h. La solución de reacción se calentó a continuación a 60 °C y se añadieron 215 ml de agua durante el curso de 1 h. La suspensión resultante se enfrió a TA y se filtró para recoger los sólidos. La torta de filtro se lavó con acetonitrilo/agua al 25 % v/v, a continuación agua, y se secó hasta peso constante a temperatura ambiente. Se produjo un total de 44,26 g del compuesto **Div** con un 98 % de rendimiento. El espectro de masas mostró un ion molecular (M + 1) de 365,01.

**Síntesis del compuesto D.** En un matraz seco y limpio se cargaron 11,5 g (31,5 mmol, 1 eq) del compuesto **Div**, 4,6 g (70,3 mmol, 2,23 eq) de cinc en polvo, 35 ml de agua, y 57 ml de 1-butanol en una atmósfera de nitrógeno. Mientras se agitaba vigorosamente, la mezcla resultante se enfrió a 0-5 °C. En la mezcla fría se cargaron 10,8 ml (188,7 mmol, 6 eq) de ácido acético gota a gota, mientras se mantenía la temperatura interna de la reacción < 10 °C. Una vez se completó la adición, la reacción se dejó calentar hasta 30 °C, y la agitación se continuó durante un período adicional de 3-4 h. Después de envejecer la solución de reacción, los contenidos del matraz se enfriaron a ~5 °C, y se añadieron gota a gota 56 ml de NH<sub>4</sub>OH mientras se mantenía la temperatura interna de < 10 °C. La mezcla bifásica se calentó a 35 °C y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se lavó una vez más con una mezcla de 24 ml de NH<sub>4</sub>OH y 24 ml de agua a 35 °C. La fase acuosa se retiró y se añadieron 16 ml de heptano a la fase orgánica. La solución orgánica se lavó a continuación con una solución de 1,15 g de EDTA en 50 ml de agua a 35 °C. La fase acuosa se retiró, y la fase orgánica, a 35 °C, se filtró a través de un embudo de filtro de 4-5,5 micrómetros en un matraz seco y limpio separado. A la solución filtrada se añadieron 215 ml de heptano a temperatura ambiente con agitación durante el curso de 1 h. La suspensión se enfrió a 0-5 °C y se mantuvo en agitación durante un período adicional de 3 h. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con 35 ml de

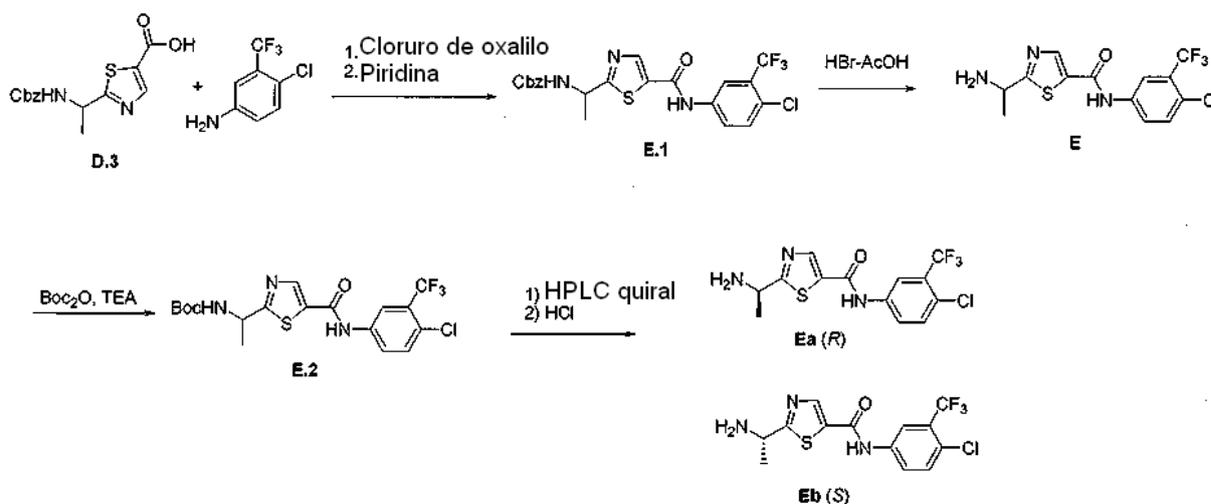
heptano en 2 porciones. Los sólidos húmedos se secaron a 50 °C a alto vacío durante 30 h. El compuesto **D**, 8,52 g, se aisló en forma de un sólido de color rosa pálido con un 77 % de rendimiento. El espectro de masas mostró un ion molecular de 351,35 [M + 1]<sup>+</sup>.

5 **Síntesis del compuesto Dv.** En un matraz seco y limpio se cargaron 80 g (228 mmol, 1 eq) del compuesto **D**, 263 g de 2-propanol, y 263 ml de agua en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 53 °C y se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos. En un matraz seco y limpio separado se cargaron 59,2 g (153 mmol, 0,67 eq) de ácido D-ditoluol tartárico, 481 g de 2-propanol, y 206 g de agua en una atmósfera de nitrógeno. La solución de ácido tartárico se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos a temperatura ambiente, y a  
10 continuación se añadió a la solución del compuesto **D** a través de un embudo de filtro grueso a tal velocidad que se mantuviera la temperatura interna de la solución del compuesto **D** a 45-53 °C. El embudo de filtro grueso se lavó con una cantidad adicional de 40 ml de una solución 3:1 de 2-propanol:agua. Inmediatamente después de lavar el embudo, se detuvo la agitación de las soluciones combinadas, y los contenidos del matraz se mantuvieron a 45 °C durante 9 h. Después de envejecimiento, la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, y se continuó la agitación. Los  
15 contenidos del matraz se mantuvieron a 20 °C con agitación durante aproximadamente 12 h. Los sólidos se recogieron a continuación por filtración, y los sólidos húmedos se lavaron con 80 ml de una solución sería de 2-propanol:agua (3:1) en 2 porciones. Los sólidos húmedos se secaron a continuación a 50 °C al vacío hasta peso constante. Se obtuvo un total de 74,2 g del compuesto **Dv** con un 88 % de rendimiento.

20 La pureza estereoquímica del compuesto **Dv** se aumentó adicionalmente mediante el siguiente procedimiento. En un matraz seco y limpio se cargaron 66,5 g (90 mmol, 1 eq) del compuesto **Dv**, 335 g de agua, y 1330 g de 2-propanol en una atmósfera de nitrógeno. Con agitación, los contenidos del matraz se calentaron a 60 °C, y se mantuvieron a esa temperatura durante 1 h. Después de envejecimiento, la agitación se detuvo, y los contenidos del matraz se enfriaron a 0 °C durante 4 h. Durante este período de refrigeración, la agitación se inició y se detuvo después de  
25 aproximadamente 20 segundos 5 veces a intervalos espaciados de forma regular. Los contenidos del matraz se mantuvieron a 0 °C durante 2 h sin agitación. Después de envejecimiento, los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos húmedos se secaron a 50 °C al vacío hasta peso constante. Se obtuvo un total de 53,8 g del compuesto **Dv** con un 81 % de rendimiento. El análisis espectral de masas (modo positivo) mostró un ion molecular de 351,43 [M + 1]<sup>+</sup>.

30 **Síntesis del compuesto Da (R).** En un matraz seco y limpio se cargaron 156 g (217 mmol, 1 eq) del compuesto **Dv**, 1560 ml de metil *tert*-butil éter, y 780 ml de metanol en una atmósfera de nitrógeno. Los contenidos del matraz se agitaron a continuación a temperatura ambiente, y se añadió lentamente una solución de 250 g (1110 mmol, 5,26 eq) de bicarbonato sódico en 2340 ml de agua para mantener la temperatura interna a < 30 °C. La mezcla resultante se agitó durante un período adicional de 1 h a 30 °C. Después de envejecimiento, la agitación se detuvo y se dejó que se separaran las fases orgánica y acuosa. La fase acuosa se retiró, y la fase orgánica se concentró al vacío para obtener una suspensión espesa. A la suspensión se añadieron 1000 ml de heptano, y la mezcla resultante se enfrió a 0-5 °C. Los sólidos se recogieron de la solución fría por filtración. Los sólidos húmedos se secaron a continuación a 50 °C al vacío hasta peso constante. Se obtuvo un total de 68,7 g del compuesto **Da** con un 92 % de rendimiento.  
40 El análisis espectral de masas mostró un ion molecular de 351,35 [M + 1]<sup>+</sup>.

#### Esquema E.



45 **Síntesis del compuesto E.** El compuesto **D.3** se acopló a 4-cloro-3-trifluorometil-fenilamina y se desprotegió de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Esquema **A-2**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,54 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,92 (s a, 3 H), 8,30 (d, *J* = Hz, 1 H), 8,05 (dd, *J* = 8,8, 2 Hz, 1 H), 7,86 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 4,91 (quintuplete, *J* = 6 Hz, 1 H), 1,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H). LCMS: *m/z* 350 [M + 1]<sup>+</sup>.

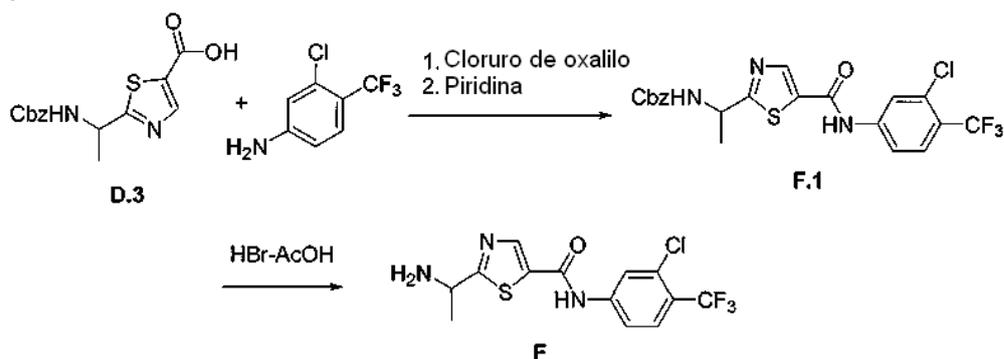
**Síntesis del compuesto E.2.** En un matraz que contenía el compuesto **E** (10,3 mg, 0,0294 mmol) se añadió una solución de éster de di-terc-butilo de ácido carbónico (17,6 mg, 0,0799 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,6 ml) a TA. Se añadió trietilamina (8  $\mu\text{l}$ ) y la reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a las mezclas de reacción y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc/Hexanos) proporcionó el compuesto **E.2** en forma de un sólido de color blanco (8,2 mg, 62 %).  $f_R = 0,1$  (100 % de EtOAc); LCMS:  $m/z$ : 450  $[\text{M} + 1]^+$ .

5

10

**Síntesis de los compuestos Ea y Eb.** El compuesto **E.2** se separó por HPLC preparativa quiral, usando una columna CHIRALPAK AD y hexanos/EtOH (85:15) como fase móvil. Los compuestos se desprotegeron por tratamiento con ácido clorhídrico 4 M en dioxano a TA para proporcionar el compuesto **Ea** y el compuesto **Eb**. LCMS:  $m/z$ : 350  $[\text{M} + 1]^+$ .

#### Esquema F.

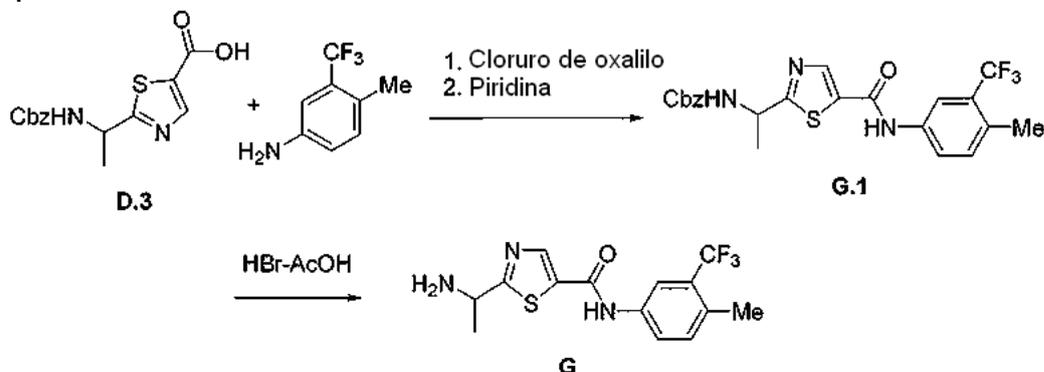


15

20

**Síntesis del compuesto F.** El compuesto **D.3** se acopló a 3-cloro-4-trifluorometil-fenilamina y se desprotegió de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Esquema **A.2**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,38 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,87 (s, 3 H), 8,42 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 8,18 (dd,  $J = 9, 2,6$  Hz, 1 H), 7,73 (d,  $J = 9$  Hz, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 1,65 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3 H); LCMS:  $m/z$  350  $[\text{M} + 1]^+$ .

#### Esquema G.

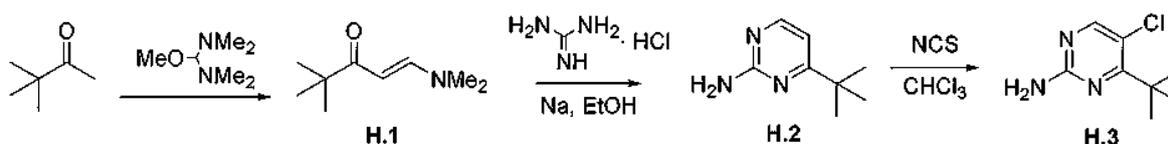


25

30

**Síntesis del compuesto G:** El compuesto **D.3** se acopló a 3-metil-4-trifluorometil-fenilamina y se desprotegió de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Esquema **A.2**. **Compuesto G.1.** RMN  $^1\text{H}$ : (MeOD- $d_4$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8,3 (s, 1 H), 7,9 (s, 1 H), 7,7 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz), 7,3-7,2 (m, 8 H), 5,0 (s, 2 H), 5,0-4,9 (m, 1 H), 2,4 (s, 3 H), 1,49(d, 1 H,  $J = 4$  Hz); LCMS:  $m/z$  464,1  $[\text{M} + 1]^+$ ;  $f_R = 0,5$  (50 % de EtOAc/hexanos). **Compuesto G.** LCMS:  $m/z$  330,1  $[\text{M} + 1]^+$ .

#### Esquema H-1.



35

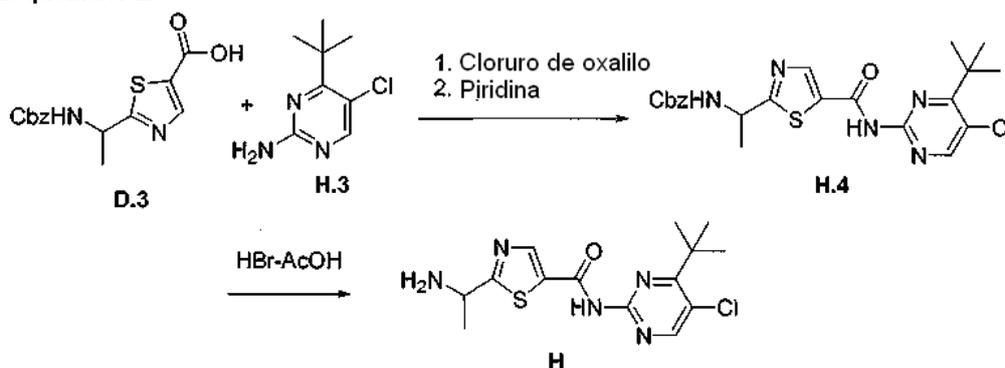
**Síntesis del compuesto H.1.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se calentaron pinacolona (6,2 ml, 50,0 mmol) y metoxi-bis(dimetilamino)metano (10 ml) a 110  $^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. Después de 18 h, el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida

(hexanos/EtOAc = 1:1 → 1:3) para proporcionar el compuesto **H.1** (5,94 g, 77 %) en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de un período de reposo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,56 (d, *J* = 12,7 Hz, 1 H), 5,20 (d, *J* = 12,7 Hz, 1 H), 2,92 (s, 6 H), 1,11 (s, 9 H); LCMS: *m/z* 156 [M + 1]<sup>+</sup>.

5 **Síntesis del compuesto H.2.** A una solución de Na (74 mg, 3,22 mmol) en EtOH (21 ml) se añadió clorhidrato de guanidina (308 mg, 3,22 mmol). La suspensión resultante se agitó a TA, y después de 30 min, se añadió una solución del compuesto **H.1** (500 mg, 3,22 mmol) en EtOH (2,1 ml). La reacción se calentó a reflujo durante una noche en atmósfera de nitrógeno. Después de 20 h, el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se añadieron Et<sub>2</sub>O y H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo tres veces con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc = 1:1 → 1:3) para proporcionar 379 mg (78 %) del compuesto **H.2**. *f<sub>R</sub>* = 0,3 (50 % de EtOAc/hexanos); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 8,11 (d, *J* = 5,38 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 5,38 Hz, 1 H), 1,27 (s, 9 H); LCMS: *m/z* 152 [M + 1]<sup>+</sup>.

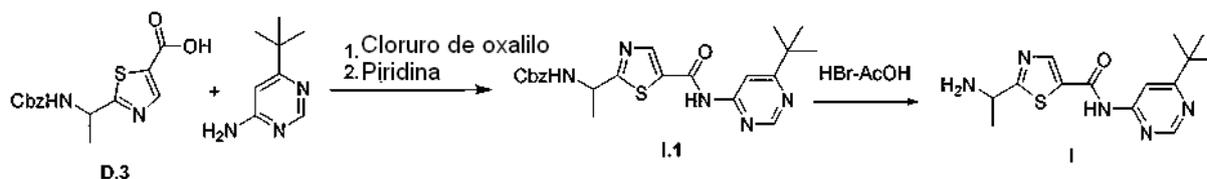
15 **Síntesis del compuesto H.3.** Una solución del compuesto **H.2** (200 mg, 1,32 mmol) y N-clorosuccinimida (185 mg, 1,39 mmol) en cloroformo (3,4 ml) se calentó a reflujo. Después de 1,5 h, se añadieron NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. y EtOAc. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc = 5:1 → 3:1) para proporcionar 200 mg (81 %) del compuesto **H.3** en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 8,02 (s, 1 H), 1,40 (s, 9 H); LCMS: *m/z* 186 [M + 1]<sup>+</sup>.

#### Esquema H-2.



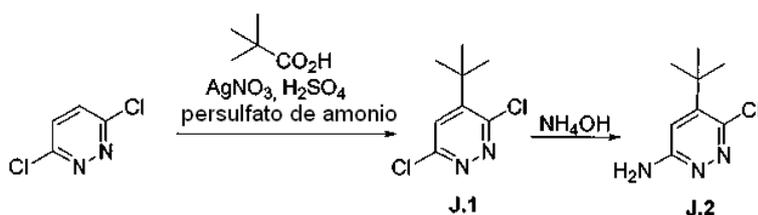
25 **Síntesis del compuesto H.** El compuesto **D.3** se acopló a 4-*tert*-butil-5-cloro-pirimidin-2-ilamina y se desprotegió de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Esquema A-2. *f<sub>R</sub>* = 0,2 (5 % de MeOH/EtOAc); LCMS: *m/z* 340 [M + 1]<sup>+</sup>.

#### Esquema I.



35 **Síntesis del compuesto I.** El compuesto **D.3** se acopló a 6-*tert*-butil-pirimidin-4-ilamina y se desprotegió de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Esquema A-2. *f<sub>R</sub>* = 0,1 (5 % de MeOH/EtOAc); LCMS: *m/z* 306 [M + 1]<sup>+</sup>.

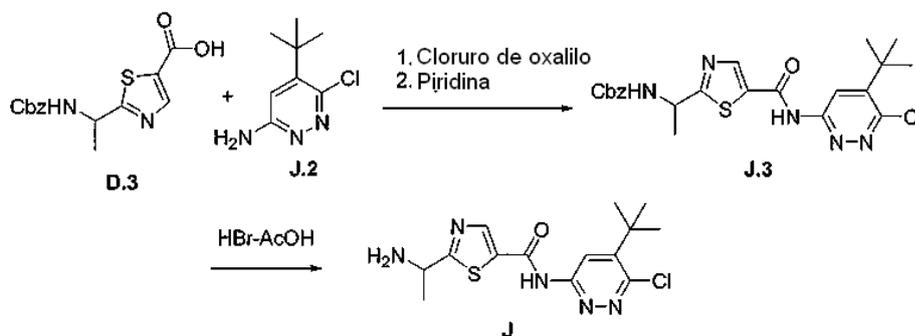
#### Esquema J-1.



**Síntesis del compuesto J.1.** Un matraz se cargó con 3,6-dicloropiridazina (1,49 g, 0,01 mol, 1,0 eq), nitrato de plata (0,17 g, 0,001 mol, 0,1 eq), agua (30 ml), ácido píválico (3,57 g, 0,035 mol, 3,5 eq), y ácido sulfúrico (1,6 ml, 0,03 mol, 3,0 eq). La mezcla se calentó a 70 °C y se añadió gota a gota una solución de amonio persulfato (2,28 g, 0,01 mol, 1,0 eq) en agua (10 ml) durante diez minutos. La reacción se agitó a 70 °C durante 1 h y a continuación se enfrió a TA. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y a continuación se ajustó a pH 8 con hidróxido de amonio acuoso. La mezcla acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un lecho de algodón, se lavaron con NaOH 1 N acuoso (70 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (20 % de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (1,32 g, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 7,5 (s, 1 H), 1,5 (s, 9 H); f<sub>R</sub> = 0,5 (80 % de EtOAc/hexanos).

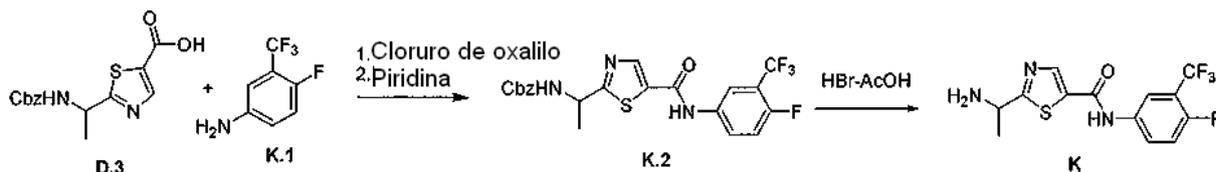
**Síntesis del compuesto J.2.** A una solución del compuesto J.1 (1,32 g, 0,006 mol) en EtOH (1 ml) se añadió hidróxido de amonio acuoso al 50 % (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 19 h, a continuación se añadió una cantidad adicional de hidróxido de amonio acuoso (10 ml) y la mezcla se agitó a 130 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se suspendió en agua. El sólido se filtró, se lavó con agua y Et<sub>2</sub>O, y se secó para proporcionar el compuesto J.2 en forma de un sólido de color melocotón (0,27 g, 23 %). RMN <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,01 (s, 1 H), 1,5 (s, 9 H); LCMS: *m/z* 186,1 [M + 1]<sup>+</sup>.

### Esquema J-2.



**Síntesis del compuesto J:** el compuesto D.3 se acopló al compuesto J.2, 5-terc-butil-6-cloro-piridazin-3-ilamina, y se desprotegió de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Esquema A.2. **Compuesto J.3.** LCMS: *m/z* 474,1 [M + 1]<sup>+</sup>; f<sub>R</sub> = 0,4 (50 % de EtOAc/hexanos). **Compuesto J.** LCMS: *m/z* 340,1 [M + 1]<sup>+</sup>.

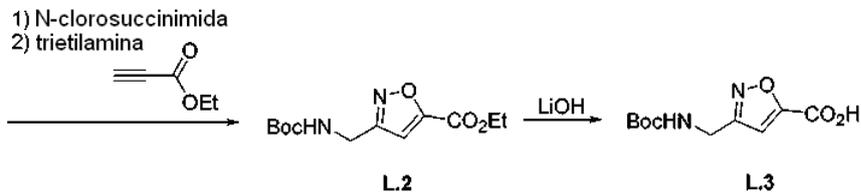
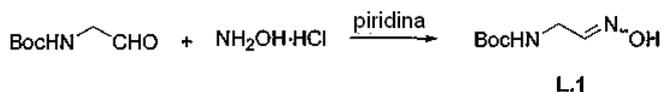
### Esquema K.



**Síntesis del compuesto K:** el compuesto D.3 se acopló al compuesto K.1, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilamina, y se desprotegió de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Esquema A.2. **Compuesto K.2.** R/ = 0,2 (50 % EtOAc/hexanos); LCMS: *m/z* 468 [M + 1]<sup>+</sup>. **Compuesto K.** f<sub>R</sub> = 0,1 (100 % de EtOAc); LCMS: *m/z* 334 [M + 1]<sup>+</sup>.

### (3) Síntesis de isoxazol

#### Esquema L-1.



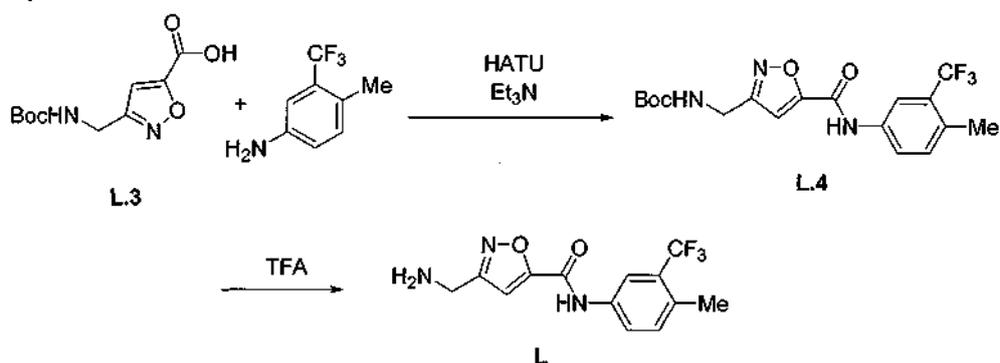
**Síntesis del compuesto L.1.** Se disolvieron éster de terc-butilo del ácido (2-oxo-etil)-carbámico (1,0 g, 6,28 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (647 mg, 9,31 mmol) y piridina (5 ml) en metanol (40 ml) y la reacción se agitó a TA durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y la reacción se repartió entre cloroformo y agua. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La retirada del disolvente a presión reducida proporcionó **L.1** en bruto que se usó sin purificación adicional.

**Síntesis del compuesto L.2.** A una solución de **L.1** (~1,2 g, ~6,28 mmol) en DMF (35 ml) se añadió N-clorosuccinimida (1,05 g, 7,86 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió éster de etilo del ácido propiónico (1,8 ml, 17,8 mmol). Se añadió gota a gota trietilamina (1,06 ml, 7,61 mmol) en DMF (8 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a TA. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada del disolvente a presión reducida el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar **L.2** (1,68 g, 86 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,93 (s, 1 H), 5,02 (a, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 4,41 (c, 2 H, J = 6,9 Hz), 1,45 (s, 9 H), 1,39 (t, 3 H, J = 6,9 Hz); LCMS: m/z 271 [M + 1]<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto L.3.** El compuesto **L.2** (1,68 g, 6,22 mmol) se disolvió en THF (20 ml) a 0 °C. Se añadió hidróxido de litio acuoso (solución 1 M, 6,5 ml, 6,5 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. El THF se retiró a presión reducida y la mezcla de reacción se lavó con hexanos. La mezcla de reacción se acidificó usando ácido clorhídrico 3 N y se extrajo con cloroformo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, se obtuvo **L.3** en bruto (743 mg, 49 %) que se usó sin purificación adicional. LCMS: m/z 243 [M + 1]<sup>+</sup>.

#### (4) Acoplamiento de HATU

##### Esquema L-2.

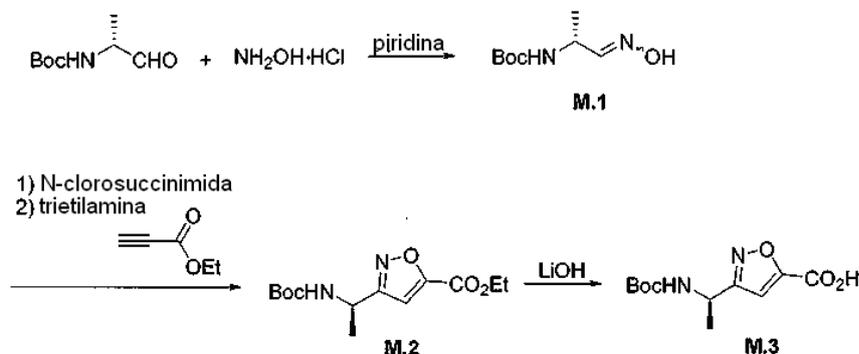


**Síntesis del compuesto L.4.** El compuesto **L.3** (51,0 mg, 0,211 mmol) y 4-metil-3-trifluorometil-fenilamina (33 µl, 0,230 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml) a TA. Se añadieron HATU (98,0 mg, 0,258 mmol) y trietilamina (74 µl, 0,531 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadieron a acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x) y las fases combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, se obtuvo **L.4** en bruto en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional. LCMS: m/z 400 [M + 1]<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto L.** El compuesto **L.4** (< 0,211 mmol) se disolvió en TFA al 20 % en diclorometano (1 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a TA durante 1 h. Se añadió benceno y los disolventes se retiraron a presión

reducida. La mezcla de reacción se disolvió en diclorometano y se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y se obtuvo **L** en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS:  $m/z$  300  $[M + 1]^+$ .

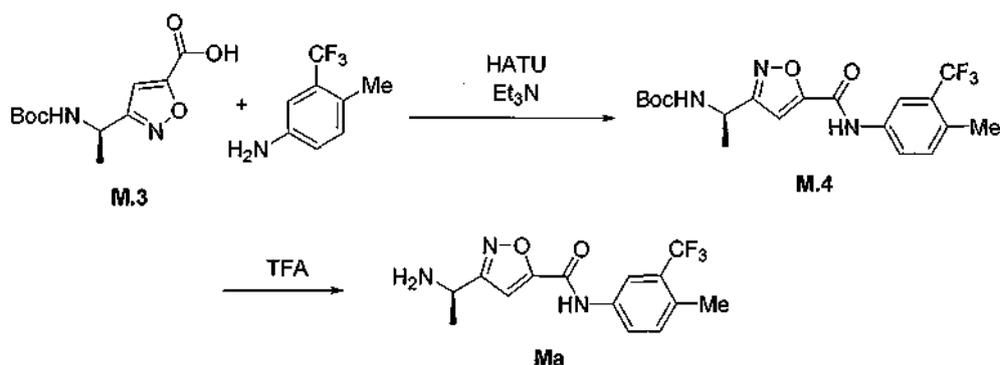
5

**Esquema M-1.**

**Síntesis del compuesto M.2 y el compuesto M.3:** como se muestra en el Esquema **M-1**, usando éster de *tert*-butilo del ácido (1*R*)-(1-metil-2-oxo-etil)-carbámico como material de partida, se sintetizaron los compuestos **M.2** y **M.3** siguiendo el mismo procedimiento que se ha detallado anteriormente en los Esquemas **L-1** y **L-2**. **Compuesto M.2.** Este compuesto se preparó usando un procedimiento descrito para el compuesto **L.2**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,88 (s, 1 H), 4,97 (a, 1 H), 4,41 (c, 2 H,  $J = 7,4$  Hz), 1,53 (d, 3 H,  $J = 4,9$  Hz), 1,44 (s, 9 H), 1,39 (t, 3 H,  $J = 7,4$  Hz); LCMS:  $m/z$  285  $[M + 1]^+$ . **Compuesto M.3.** Este compuesto se preparó usando un procedimiento descrito para el compuesto **L.3** en el esquema **L-1** y el producto se usó sin purificación adicional. LCMS:  $m/z$  225  $[M + 1]^+$ .

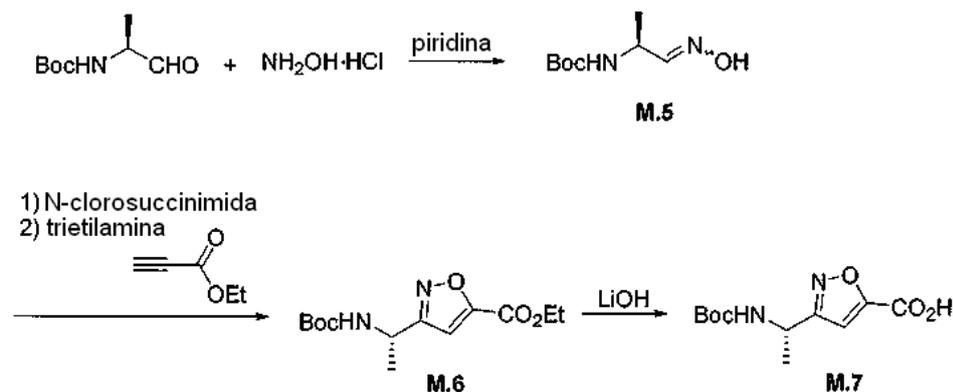
10

15

**Esquema M-2.**

**Síntesis del compuesto Ma.** El compuesto **M.3** se acopló a 4-metil-3-trifluorometil-fenilamina y se desprotegió de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Esquema **L-2**. LCMS:  $m/z$  314  $[M + 1]^+$ .

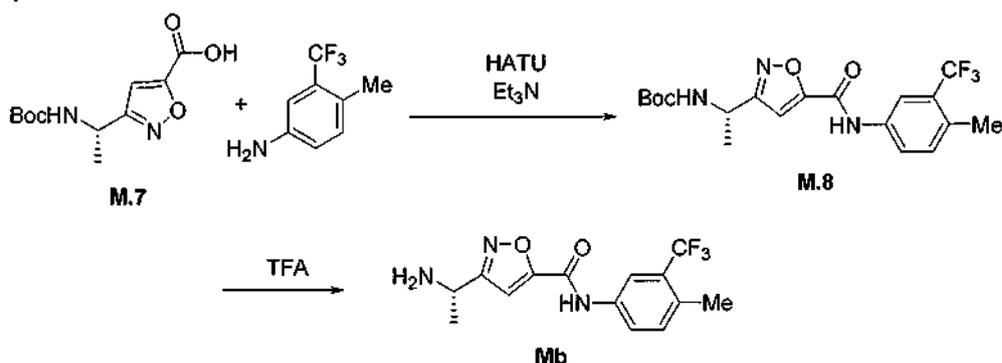
20

**Esquema M-3.**

25

**Síntesis del compuesto M.6 y M.7:** como se muestra en el Esquema M-3, usando éster de terc-butilo del ácido (1S)-(1-metil-2-oxo-etil)-carbámico como material de partida, se sintetizó el compuesto **Mb** siguiendo los mismos procedimientos que se han descrito anteriormente en los Esquemas L-1 y L-2. **Compuesto M.6.** Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto L.2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,88 (s, 1 H), 4,97 (a, 1 H), 4,41 (c, 2 H, J = 7,4 Hz), 1,53 (d, 3 H, J = 4,9 Hz), 1,44 (s, 9 H), 1,39 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); LCMS: m/z 285 [M + 1]<sup>+</sup>. **Compuesto M.7.** Este compuesto se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto L.3 en el esquema L-1 y el producto se usó sin purificación adicional. LCMS: m/z 225 [M + 1]<sup>+</sup>.

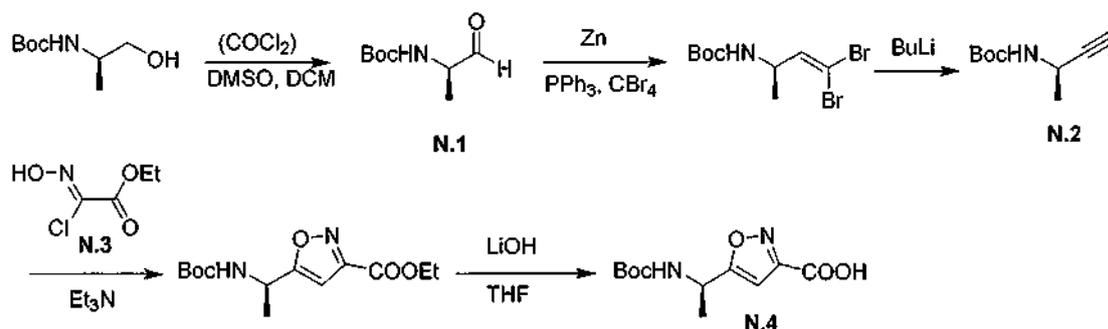
#### Esquema M-4.



**Síntesis del compuesto Mb.** El compuesto **M.7** se acopló a 4-metil-3-trifluorometil-fenilamina y se desprotegió de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Esquema L-2. LCMS: m/z 314 [M + 1]<sup>+</sup>.

#### (5) Síntesis del regioisómero de isoxazol

#### Esquema N-1.



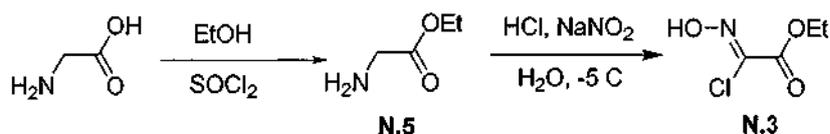
**Síntesis del compuesto N.1.** A una solución enfriada (-78 °C) de cloruro de oxalilo (90 ml, 1,03 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió gota a gota una solución de DMSO (100 ml, 1,41 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, y se añadió una solución de (R)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (90 g, 0,51 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después de agitar durante 3 h, se añadieron 500 ml de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó durante otras 3 h a -78 °C. La reacción se interrumpió con HCl al 1 % y la mezcla de reacción se calentó a TA. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporó para proporcionar **N.1** en bruto, (R)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (76,0 g, 85,4 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,56 (s, 1 H), 4,23 (s a, 1 H), 1,45 (s, 9 H), 1,32 (s, 3 H).

**Síntesis del compuesto N.2.** Una solución de cinc (135 g, 2,08 mol), PPh<sub>3</sub> (545 g, 2,08 mol) y CBr<sub>4</sub> (682 g, 4,08 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 l) se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Se añadió una solución de (R)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (114 g, 0,66 mol) en DCM en una porción, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante otras 3 h. La mezcla se hizo pasar rápidamente a través de un gel de sílice, y el disolvente se evaporó para dar el (R)-4,4-dibromobut-3-en-2-ilcarbamato de terc-butilo en bruto. A una solución enfriada (-78 °C) del compuesto en bruto (R)-4,4-dibromobut-3-en-2-ilcarbamato de terc-butilo en THF (2 l) se añadió gota a gota BuLi 2,5 M (0,75 L, 1,88 mol) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se interrumpió con agua y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto **N.2** en bruto, (R)-but-3-in-2-ilcarbamato de terc-butilo, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,47 (s a, 1 H), 2,24 (s, 1 H), 1,49 (s, 9 H), 1,27 (s, 3 H).

**Síntesis del compuesto N.4.** A una solución en agitación de (R)-but-3-in-2-ilcarbamato de terc-butilo (262,5 g, 1,56 mol) y (Z)-2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (78,2 g, 0,52 mol) en DMF (1 l) se añadió gota a gota Et<sub>3</sub>N

(216 ml, 1,56 mol) a 90 °C. La mezcla se agitó durante 5 h, y a continuación se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evaporó para proporcionar el compuesto en bruto (*R*)-5-(1-(terc-butoxicarbonilamino)etil)isoxazol-3-carboxilato de etilo. A una solución de (*R*)-5-(1-(terc-butoxicarbonilamino)etil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en THF (2 l) se añadió LiOH 2,5 N acuoso (1 l) a TA. La mezcla se agitó durante 1 h, y a continuación se evaporó a presión reducida para retirar el THF. El residuo se repartió entre agua (1 l) y acetato de etilo (0,5 l). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fase acuosa se ajustó a pH 2 con HCl al 10 % y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 l). Todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar el producto **N.4** en bruto, ácido (*R*)-5-(1-(terc-butoxicarbonilamino)etil)isoxazol-3-carboxílico (55,2 g, 44,8 %), que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,57 (s, 1 H), 4,12 (c, 1 H), 1,56 (d, 3 H), 1,37 (s, 9H).

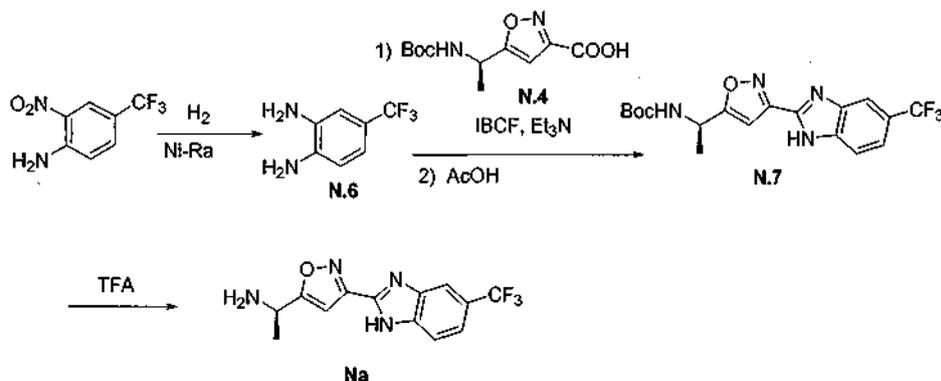
#### Esquema N-2.



**Síntesis del compuesto N.5.** A una suspensión de glicina (300 g, 4 mol) en etanol (1500 ml) se añadió gota a gota SOCl<sub>2</sub> a -5 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió metil *t*-butil éter (500 ml). La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con metil *t*-butil éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **N.5** puro, 2-aminoacetato de etilo (482 g, 86,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ 4,21 (c, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 1,21 (t, 3 H).

**Síntesis del compuesto N.3.** A una solución del compuesto 2-aminoacetato de etilo (30,0 g, 0,24 mol) en agua (50 ml) y HCl al 36 % (36 ml) se añadió gota a gota una solución de NaNO<sub>2</sub> en agua (100 ml) a -5 °C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto **N.3**, (*Z*)-2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (17,4 g, 42,1 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,41 (s, 1 H), 4,25 (c, 2H), 1,24 (t, 3H).

#### Esquema N-3.

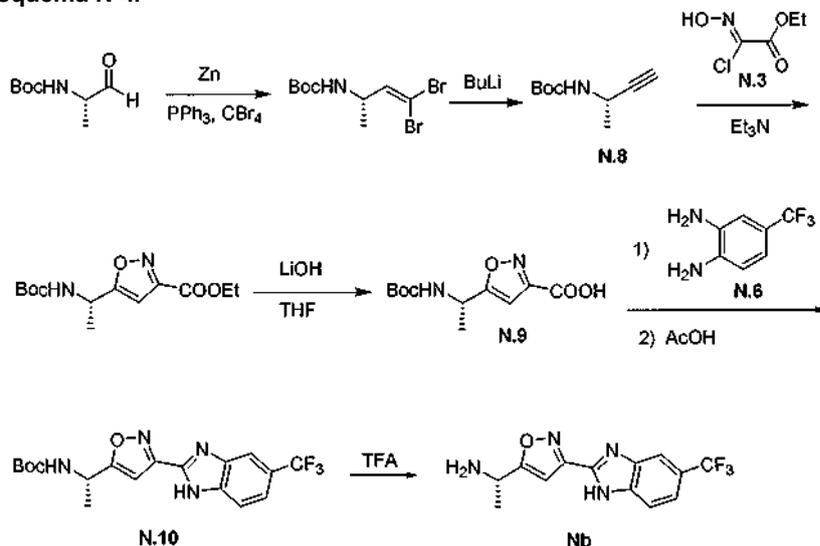


**Síntesis del compuesto N.6.** Una mezcla de 2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina (240 g, 1,16 mol) y Ni Raney (10 g) en metanol (2400 ml) se agitó a TA en atmósfera de hidrógeno (50 psi (345 kPa)) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **N.6** (197,7 g, 96,4 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,98 (d, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 6,71 (d, 2 H).

**Síntesis del compuesto N.7.** A una solución de ácido (*R*)-5-(1-(terc-butoxicarbonilamino)etil)-isoxazol-3-carboxílico (55 g, 0,215 mol) y Et<sub>3</sub>N (36 ml, 0,26 mol) en THF (2 l) se añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (33 ml, 0,26 mol) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, y se añadió una solución de 4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (45,4 g, 0,26 mol) en THF. Después de agitar durante 2 h a -20 °C, la mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante otras 2 h. Se añadió agua para interrumpir la reacción y la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para retirar el THF. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se redisolvió en ácido acético (250 ml) y se agitó durante 2 h a 90 °C. La solución se concentró al vacío y se repartió con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y solución salina saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **N.7**, (*R*)-1-(3-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)isoxazol-5-il)etilcarbamato de terc-butilo (75,7 g, 88,8 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,8 (m, 4 H), 6,9 (s, 1H), 4,91 (m, 1 H), 1,46 (d, 3 H), 1,39 (s, 9 H).

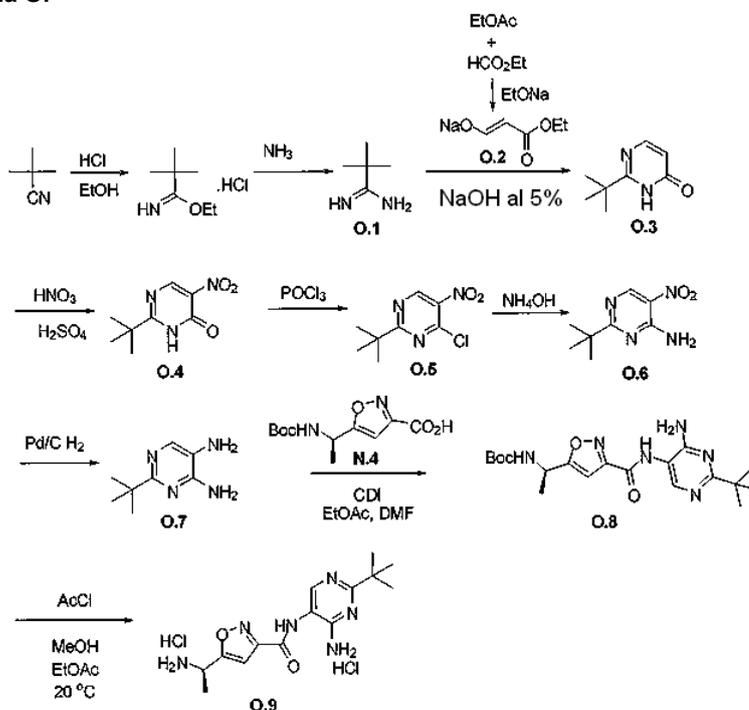
5 **Síntesis del compuesto Na.** Una mezcla de (*R*)-1-(3-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)isoxazol-5-il)etilcarbamato de terc-butilo (86,5 g, 0,22 mol) en TFA (300 ml) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y redisolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con  $K_2CO_3$  y agua, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **Na**, (*R*)-1-(3-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)isoxazol-5-il)etanamina (30,2 g, 46,7 %). RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,98 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 4,16 (c, 1 H), 1,36 (d, 3 H).

**Esquema N-4.**



10 **Síntesis del compuesto Nb.** Este compuesto se sintetizó de la misma forma que se ha descrito para el compuesto **Na** en los esquemas **N-1** ~ **N-3** partiendo de éster de terc-butilo del ácido (1*S*)-(1-metil-2-oxo-etil)-carbámico. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,98 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 4,16 (c, 1 H), 1,36 (d, 3 H).

15 **Esquema O.**



20 **Síntesis del compuesto O.1.** Se disolvió pivalonitrilo (13 g, 157 mmol) en etanol absoluto (50 ml) y se enfrió en un baño de sal-hielo. Se hizo burbujear HCl gaseoso a través de esta solución durante 1 h para saturar la solución. La reacción se calentó a TA. Después de 3 h, el disolvente se retiró al vacío para proporcionar pivalimidato de etilo (16 g, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. El pivalimidato de etilo en bruto (16 g, 97 mmol) se recogió en etanol absoluto (20 ml) y se añadió etanol absoluto saturado con amoníaco (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a

TA durante 3 h, después de lo cual el cloruro de amonio se retiró por filtración y la sal se lavó con etanol. El filtrado se concentró al vacío y el sólido obtenido se secó al vacío para proporcionar el compuesto **O.1**, pivalimidamida (10 g, 76 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz): δ 8,6 (s a, 1 H), 1,2 (s, 9 H); LCMS m/z 101 [M + 1]<sup>+</sup>.

5 **Síntesis del compuesto O.2.** Se añadió sodio metálico (15 g, 0,65 moles) a tolueno seco y la mezcla se calentó a 120 °C. Se añadió gota a gota etanol (38 ml, 0,847 g) a través de un embudo de adición, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h después de la adición. La reacción se enfrió a TA y se añadió éter seco (400 ml). A la suspensión resultante, se añadieron gota a gota una mezcla de formiato de etilo (45 ml, 75 mmol) y acetato de etilo (54,7 ml, 88 mmol). La reacción se agitó a TA durante 3 días. El disolvente se evaporó y el sólido obtenido **O.2**, (*E*)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato sódico (60 g, 67 %), se usó sin purificación adicional.

15 **Síntesis del compuesto O.3.** Una mezcla de **O.1** (25 g, 182 mmol), **O.2** (50 g, 363 mmol) e hidróxido sódico acuoso al 5 % (320 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se llevó a pH ~5,0 con HCl conc. y el producto se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto **O.3**, 2-terc-butilpirimidin-4(3H)-ona, en forma de un sólido de color amarillo (15 g, 54 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ: 12,2 (s a, D<sub>2</sub>O intercambiable, 1 H), 8,0 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 6,3 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 1,4 (s, 9 H); LCMS: *m/z* 153 [M + 1]<sup>+</sup>.

20 **Síntesis del compuesto O.4.** El compuesto **O.3** (10 g, 66 mmol) se recogió en ácido sulfúrico concentrado (64 ml) y se calentó a 110 °C. A la mezcla de reacción a 110 °C, se añadió gota a gota ácido nítrico concentrado (64 ml) en cuatro porciones iguales. Después de un 70 % de conversión, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo (DCM). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **O.4**, 2-terc-butil-5-nitropirimidin-4(3H)-ona, en forma de un sólido de color blanco (5,0 g, 39 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ: 12,0 (s a, 1 H), 9,0 (s, 1 H), 1,4 (s, 9 H); LCMS *m/z* 198 [M + 1]<sup>+</sup>.

25 **Síntesis del compuesto O.5.** Una solución del compuesto **O.4** (12 g, 60,9 mmol) en oxicluro de fósforo (96 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el exceso de oxicluro de fósforo se concentró al vacío. El residuo se añadió a hielo-agua y se extrajo en DCM. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se retiró al vacío para proporcionar el compuesto **O.5**, 2-terc-butil-4-cloro-5-nitropirimidina, en forma de un líquido de color pardo (12 g, 92 %) que se usó sin purificación adicional.

30 **Síntesis del compuesto O.6.** A una solución en agitación del compuesto **O.5** (12 g, 55,7 mmol) en metanol (96 ml) se añadió solución de hidróxido de amonio (156 ml) a 0-5 °C. La reacción se calentó a TA y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **O.6**, 2-terc-butil-5-nitropirimidin-4-amina, en forma de un sólido de color verde claro (8,4 g, 77 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 9,2 (s, 1 H), 7,8 (s a, 1 H), 6,0 (s a, 1 H), 1,38 (s, 9 H); LCMS: *m/z* 197,0 [M + 1]<sup>+</sup>.

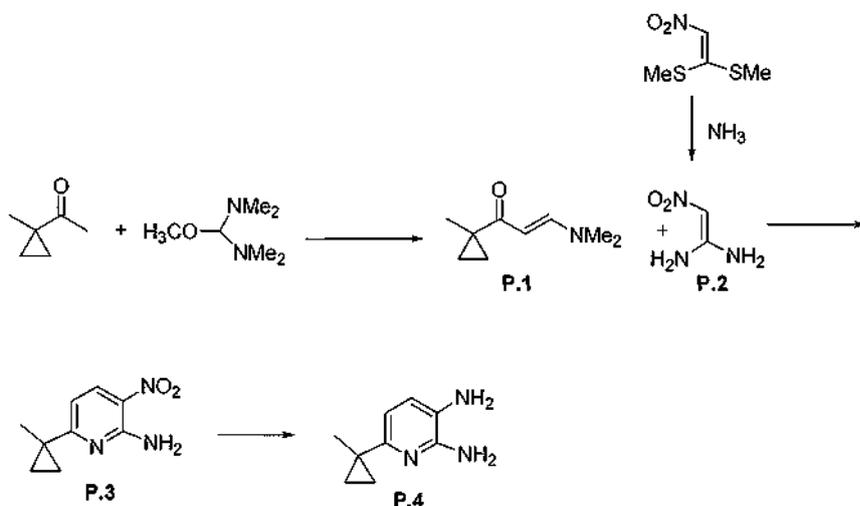
35 **Síntesis del compuesto O.7.** A una solución en agitación del compuesto **O.6** (8,0 g, 40 mmol) en metanol (200 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (1,0 g). La reacción se agitó a una presión atmosférica de hidrógeno durante 6 h a TA. La mezcla se filtró a través de Celite y la solución se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **O.7**, 2-terc-butilpirimidina-4,5-diamina, en forma de un sólido de color blanquecino (6,7 g, 98,96 %). RMN <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7,8 (s, 1 H), 4,7 (s a, 2 H), 3,0 (s a, 2 H), 1,35 (s, 9 H); RMN <sup>13</sup>C: (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) δ 167,9, 155,9, 138,4, 125,2, 38,9, 30,2; LCMS: *m/z* 167,1 [M + 1]<sup>+</sup>.

40 **Síntesis del compuesto O.8.** A un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un termómetro, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se añadieron acetato de etilo (50,0 ml), y CDI (9,7 g, 59,9 mmol) a TA. A la suspensión resultante se añadió una solución del compuesto **N.4**, ácido 5-(1-terc-butoxicarbonilamino-etil)-isoxazol-3-carboxílico (15,7 g, 60 mmol) en acetato de etilo (80,0 ml) a TA durante 1 h. La solución transparente se calentó a 40 °C durante un período adicional de 10 min. La reacción se enfrió a TA y a ello se añadió una solución del compuesto **O.7** (10,0 g, 59,9 mmol) en DMF (20 ml) durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante un período adicional de 5 h, después de lo cual se añadió acetato de etilo (150 ml). La mezcla se lavó con agua (3 x 110 ml) y la fase orgánica se concentró a presión reducida para dar el compuesto **O.8**, (*R*)-1-(3-(4-amino-2-terc-butilpirimidin-5-ilcarbamoil)isoxazol-5-il)etilcarbamato de terc-butilo, en forma de un sólido vítreo (25,7 g, 91,2 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ: 8,3 (s, 1 H), 8,2 (s, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,1-5,2 (m, 1 H), 1,6 (d, 3 H), 1,4 (s, 9 H), 1,3 (s, 9 H); LCMS: *m/z* 405,2 [M + 1]<sup>+</sup>.

45 **Síntesis del compuesto O.9.** A un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un termómetro, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se añadieron el compuesto **O.8** (17,6 g, 37,4 mmol) y metanol (60,0 ml) a TA. A la solución transparente resultante se añadió a continuación cloruro de acetilo (16,5 ml, 232 mmol) mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 40 °C. La solución se agitó a TA durante un período adicional de 1 a 2 h, después de lo cual se añadió acetato de etilo (95 ml). El producto comenzó a cristalizar de la mezcla de reacción y se añadió una cantidad adicional de acetato de etilo (265 ml) durante 1 h. La suspensión resultante se agitó durante un período adicional de 1 h y se filtró. La torta húmeda se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto **O.9** (13,11 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10,64 (s, 1 H), 9,19 (s a, 3 H), 8,83 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 4,83 (s a, 1 H), 1,64 (d, *J* = 7 Hz, 3

H), 1,41 (s, 9 H); LCMS:  $m/z$  305,3  $[M + 1]^+$ .

### Esquema P-1.



5

**Síntesis del compuesto P.1.** Se calentaron 1-(1-metilciclopropil)etanona (8 g, 81,5 mmol) y metoxibis(N,N-dimetil)metano (14 g, 16,2 ml, 106,0 mmol) a 110 °C durante 18 h. El exceso de metoxibis(N,N-dimetil)metano se retiró por concentración al vacío para obtener el compuesto **P.1** en forma de cristales de color amarillo (11,1 g, 88,2 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ : 7,60 (d,  $J = 11,3$  Hz, 1 H), 5,20 (d,  $J = 11,3$  Hz, 1 H), 1,4 (s, 3 H), 1,1-1,2 (m, 2 H), 0,7-0,8 (m, 2 H); LCMS:  $m/z$  154,2  $[M + 1]^+$ .

10

**Síntesis del compuesto P.2.** En un matraz de 350 ml cerrado herméticamente se disolvió (2-nitroeten-1,1-diil)bis(metilsulfano) (15 g, 90 mmol) en amoníaco 7 M en metanol (150 ml) y se agitó a 50 °C durante una noche. Después de 18 h, el disolvente se retiró al vacío y el sólido obtenido se lavó con DCM para proporcionar **P.2** en forma de un sólido de color naranja (7,2 g, 76,9 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 200 MHz)  $\delta$ : 6,6 (s, 1 H).

15

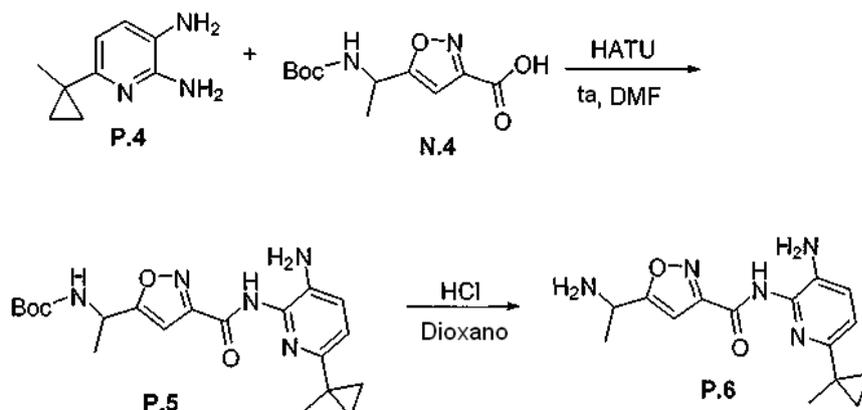
**Síntesis del compuesto P.3.** El compuesto **P.1** (8,0 g, 52,3 mmol) y el compuesto **P.2** (5,38 g, 52,3 mmol) se disolvieron en  $\text{AcOH:EtOH}$  (1:4). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, a continuación se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en  $\text{NaOH}$  1 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (50-100 % de  $\text{DCM/hexano}$ ) para proporcionar el compuesto **P.3** (4,8 g, 47,6 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  8,25 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 6,6-6,7 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 1,5 (s, 3 H), 1,2-1,3 (m, 1 H), 0,8-0,9 (m, 1 H); LCMS:  $m/z$  194,1  $[M + 1]^+$ .

20

**Síntesis del compuesto P.4.** El compuesto **P.3** (5,0 g, 25,9 mmol) se disolvió en metanol (200 ml) y se añadió paladio/C (1,0 g). La mezcla de reacción se agitó a una presión atmosférica de hidrógeno durante 4 h y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (2 % de metanol/ $\text{DCM}$ ) para obtener el compuesto **P.4** (2 g, 47,4 %). RMN  $^1\text{H}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  6,85 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 6,7-6,8 (s a,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 4,1-4,3 (s a, 2 H, NH), 3,1-3,3 (s a, 2 H, NH), 1,4 (s, 3 H), 1,0-1,1 (m, 2 H), 0,6-0,8 (m, 2 H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz):  $\delta$  154,03, 148,50, 125,75, 123,08, 111,17, 23,24, 19,65, 15,80; LCMS:  $m/z$  164,2  $[M + 1]^+$ .

30

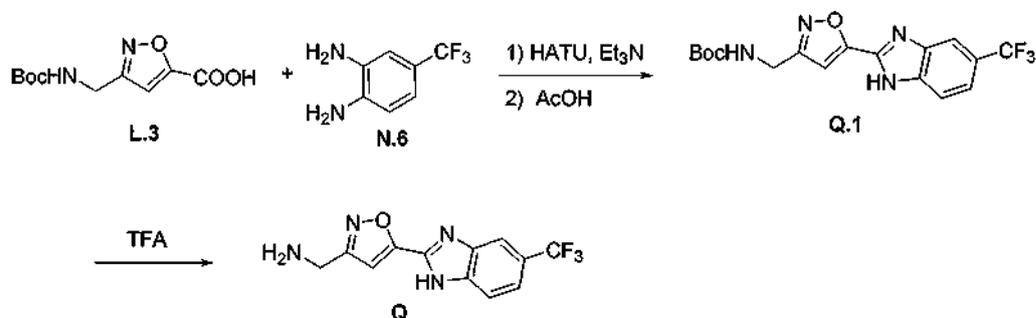
## Esquema P-2.



5 **Síntesis del compuesto P.5.** El compuesto **N.4** (1 g, 0,004 mol) se disolvió en DMF (30 ml). Se añadieron el  
 10 compuesto de (0,64 g, 0,004 mol), HATU (2,4 g, 0,006 mol), y diisopropiletilamina (3,0 ml, 0,02 mol) y la mezcla de  
 reacción se agitó a TA durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y la mezcla de reacción en bruto se disolvió en  
 EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 x) y solución salina saturada (1 x). La fase orgánica se secó sobre  
 sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (0-5 %  
 de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto **P.5** (1,28 g, 80 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz): δ 9,89 (s, 1 H,  
 NH), 7,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H, NH), 7,39 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 5,64 (s a, 1 H),  
 4,91-4,84 (m, 1 H), 1,44 (s, 3 H), 1,49-1,39 (m, 12 H), 1,08 (dd, *J* = 3,4 Hz, *J* = 2,6 Hz, 2 H), 0,68 (dd, *J* = 3,4 Hz, *J* =  
 2,6 Hz, 2 H); LCMS: *m/z* 402,5 [M + 1]<sup>+</sup>.

15 **Síntesis del compuesto P.6.** Una solución del compuesto **P.5** (1,0 g, 0,0025 mol) en HCl 4 N/dioxano (5 ml) se  
 agitó durante 3 h y se concentró al vacío. El residuo resultante (0,65 g, 86 %) se usó sin purificación adicional.  
 LCMS: *m/z* 302,5 [M + 1]<sup>+</sup>.

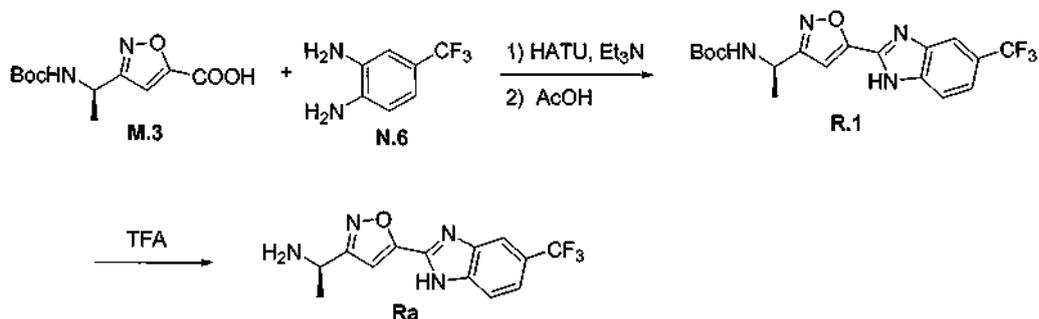
## Esquema Q.



20 **Síntesis del compuesto Q.1.** Se disolvieron el compuesto **L.3** (73,8 mg, 0,305 mmol), el compuesto **N.6** (59,5 mg,  
 0,338 mmol) y HATU (139,7 mg, 0,367 mmol) en DMF (1,5 ml) a ta. Se añadió trietilamina (106 µl, 0,761 mmol) y la  
 reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió agua.  
 25 Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas  
 combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se  
 purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el  
 producto acoplado con rendimiento cuantitativo. Este compuesto se disolvió en ácido acético (1 ml) y la reacción se  
 agitó a 80 °C durante 1 h. Después de un período de refrigeración, el ácido acético se retiró al vacío y el producto en  
 30 bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el  
 compuesto **Q.1** (85,4 mg, 73 %). LCMS: *m/z* 383 [M + 1]<sup>+</sup>.

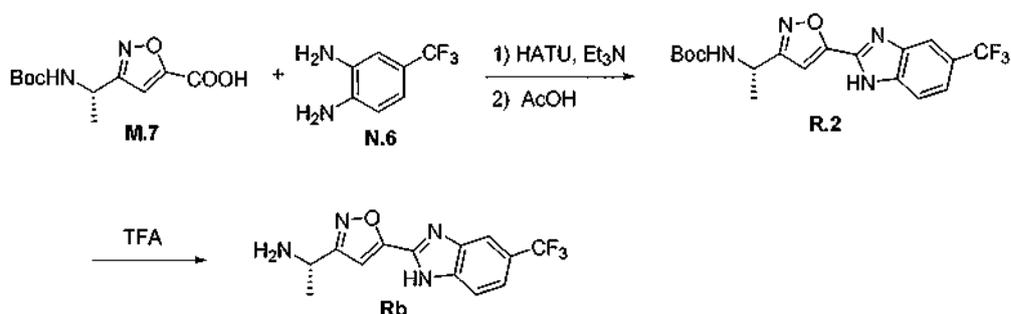
35 **Síntesis del compuesto Q.** El compuesto **Q.1** (85,4 mg, 0,223 mmol) se disolvió en TFA al 20 % en diclorometano  
 (1 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó gradualmente a TA durante 1 h. Se añadió benceno y los  
 disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano y se añadió una  
 solución saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con  
 diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión  
 reducida para proporcionar el compuesto **Q** que se usó sin purificación adicional. LCMS: *m/z* 283 [M + 1]<sup>+</sup>.

## Esquema R-1.



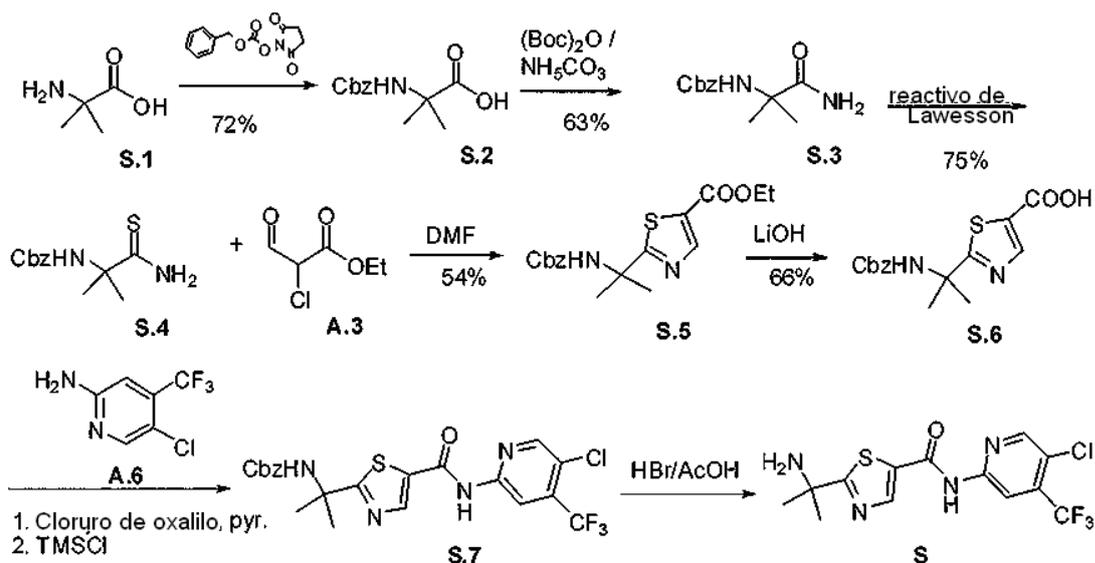
- 5 **Síntesis del compuesto R.** Este compuesto se sintetizó de una manera similar que el compuesto **Q** siguiendo el Esquema **Q** usando el compuesto **M.3** en lugar de **L.3**. LCMS:  $m/z$  297 [M + 1]<sup>+</sup>.

## Esquema R-2.



- 10 **Síntesis del compuesto Rb.** Este compuesto se sintetizó de una manera similar que el compuesto **Q** siguiendo el esquema **Q** usando el compuesto **M.7** en lugar de **L.3**. LCMS:  $m/z$  297 [M + 1]<sup>+</sup>.

## Esquema S.



- 15 **Síntesis del compuesto S.2.** A **S.1** (10 g, 0,0969 mol) en THF (60 ml) y agua (60 ml) a 0 °C se añadió bicarbonato sódico (16,27 g, 0,193 mol) seguido de N-(benziloxycarboniloxi)succinimida (60,37 g, 0,242 mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. El THF se retiró al vacío y la fase acuosa se lavó con éter (2 x 100 ml). La fase acuosa se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH = 2 con HCl 5 N (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml); la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (1 % de MeOH en diclorometano) para dar **S.2** (16 g, 72 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7,45-7,32 (m, 5H), 5,40 (s a, 1H,) 5,12 (s, 2H), 1,82 (s, 6H); LCMS:  $m/z$  238 [M + 1]<sup>+</sup>.
- 20

**Síntesis del compuesto S.3.** A una suspensión de **S.2** (20 g, 0,0843 mol) en acetonitrilo se añadieron (400 ml), dicarbonato de di-terc-butilo (24 ml, 0,107 mol), bicarbonato de amonio (8 g, 0,101 mol) y piridina (5,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y a continuación el acetonitrilo se retiró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y el sólido resultante se retiró por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó para proporcionar **S.3** (12 g, 63 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Este material se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7,41-7,38 (m, 5H), 6,30 (s a, 1H), 5,40 (s a, 2H), 5,15 (s, 2H), 1,78 (s, 6H); LCMS: *m/z* 236 [M + 1]<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto S.4.** Se añadió reactivo de Lawesson (10,28 g, 0,0254 mol) a una suspensión de **S.3** (10 g, 0,04237 mol) en dioxano (58 ml) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 minutos, se enfrió a TA y se agitó durante un período adicional de 1,5 h. La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con bicarbonato sódico saturado (50 ml). El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar un sólido de color blanquecino **S.4** (8,0 g, 75 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7,90 (s a, 1H) 7,72 (s a, 1H) 7,41-7,7,38 (m, 5H), 5,58 (s a, 1H), 5,12 (s, 2H), 1,72 (s, 6H). LCMS: *m/z* 253 [M + 1]<sup>+</sup>.

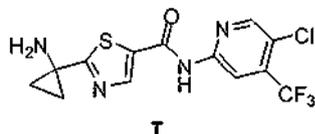
**Síntesis del compuesto S.5.** Una solución de **A.3** (9,5 g, 0,0635 mol) en DMF (64 ml) se añadió a la tioamida **S.4** (8 g, 0,031 mol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Después de enfriar a ta, se añadió éter (70 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente bicarbonato sódico saturado (30 ml). La mezcla de reacción se extrajo con éter (2 x 50 ml); la fase orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado (1 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía en columna (20 % de acetato de etilo / hexano) proporcionó el compuesto **S.5** (6 g, 54 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 200 MHz) δ 8,13 (s, 1H) 7,40-7,35 (m, 5H) 5,70 (s a, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,35 (c, *J* = 12 Hz, 2H) 1,80 (s, 6H), 1,37 (t, *J* = 12 Hz, 3H). LCMS *m/z* : 349 [M + 1]<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto S.6.** A una solución a 0 °C de **S.5** (300 mg, 0,86 mmol) en THF (4 ml) y agua (4 ml) se añadió hidróxido de litio (200 mg, 0,0258 mol) en agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2,5 h y a continuación el disolvente se retiró a presión reducida. La fase acuosa se lavó con éter (2 x 15 ml), se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 2 con HCl 5 N. El precipitado obtenido se filtró y se secó para dar **S.6** (180 mg, 66 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ 13,45 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,40-7,38 (m, 5H), 5,02 (s, 2H), 1,60 (s, 6H). LCMS *m/z*: 320,9 [M + 1]<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto S.7.** A una solución de **S.6** (205 mg, 0,64 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) a TA se añadió cloruro de oxalilo (160 µl, 0,0019 mol) seguido de la adición de DMF (50 µl) y se agitó a TA durante 1 h. Por separado, se agitó una solución de **A.6** (132 mg, 0,000672 mol), acetonitrilo (2 ml) y piridina (520 µl, 0,0065 mol) a TA seguido de la adición de clorotrimetilsilano (100 µl, 0,0008 mol). El cloruro de ácido se concentró a presión reducida hasta un sólido de color castaño y se redisolvió en acetonitrilo (2 ml). A la solución de cloruro de ácido se añadió la anilina activada. Después de 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con ácido cítrico diluido (50 ml), bicarbonato sódico acuoso (50 ml) y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta un residuo que se purificó por para dar el compuesto **S.7**. LCMS *m/z*: 498,95 [M + 1]<sup>+</sup>.

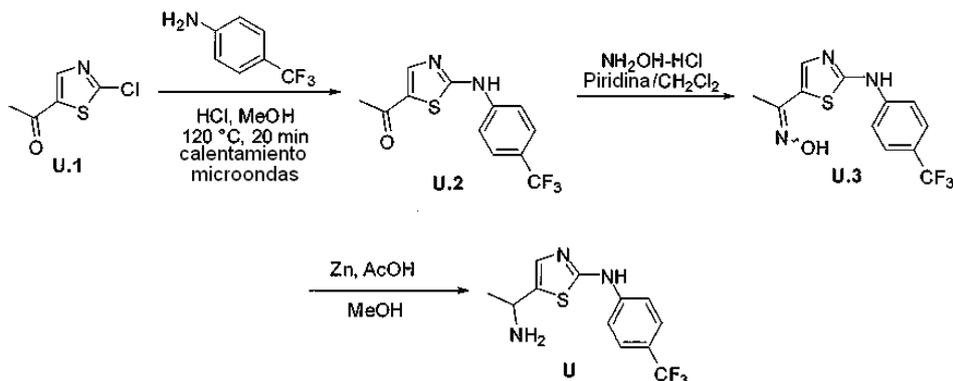
**Síntesis del compuesto S.** A una solución de **S.7** (80 mg, 0,16 mmol) en ácido acético (3 ml) se añadió bromuro de hidrógeno 4 M en ácido acético (1 ml, 0,004 mol) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró hasta un residuo que se trituroó con bicarbonato sódico saturado. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar **S**. LCMS *m/z*: 364,97 [M + 1]<sup>+</sup>.

#### Esquema T



**Síntesis del compuesto T.** La síntesis de **T** se consiguió siguiendo el Esquema **S** sustituyendo ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico por ácido 2-amino-2-metil-propiónico (**S.1**).

## Esquema U.



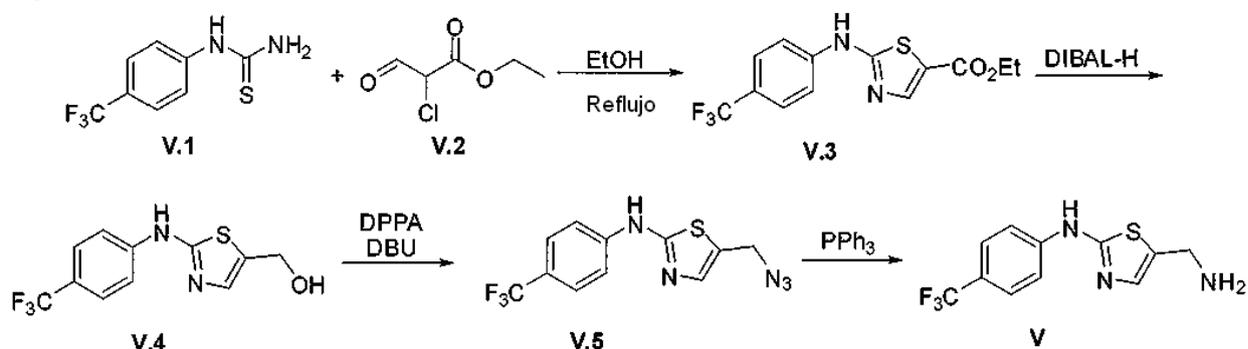
5 **Síntesis del compuesto U.2.** En un vial de reacción de 2 ml se cargaron **U.1** (50 mg, 0,2 mmol), 4-trifluorometilbencenammina (30  $\mu$ l, 0,24 mmol), MeOH (500  $\mu$ l) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (5  $\mu$ l, 0,02 mmol). La mezcla se calentó en un horno de microondas durante 20 min a 120 °C. Esta mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa, para proporcionar **U.2** (30 mg, 50 %). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 11,2 (s a, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,8-7,9 (d, 2H), 7,7-7,8 (d, 2H), 2,4 (s, 3H); m/z 287 [M + 1] $^+$ .

10 **Síntesis del compuesto U.3.** A una solución de U.2 (1,0 g, 3,49 mmol) en metanol (20 ml) a 0 °C, se añadieron piridina (1,17 ml, 13,98 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (485 mg, 6,99 mmol). Después de agitar a TA durante una noche, el metanol se retiró y el residuo se diluyó con agua. El sólido formado se recogió por filtración, para proporcionar el compuesto **U.3** (800 mg, 80 %). RMN  $^1\text{H}$  (mezcla de isómeros cis, trans, DMSO- $d_6$  200 MHz)  $\delta$ : 11,4 y 11,1 (1H, -OH), 10,7-10,8 (s a, 1H), 7,8-7,9 (d, 2H), 7,8 y 7,6 (s, 1H), 7,6-7,7 (d, 2H), 2,1 y 2,2 (s, 3H); m/z 302 [M + 1] $^+$ .

20 **Síntesis del compuesto U.** A una mezcla de **U.3** (800 mg, 2,65 mmol) en etanol y ácido acético 1:1 (30 ml) se añadió Zn en polvo (1 g, 15,9 mmol). Después de agitar durante una noche a TA, los disolventes se retiraron por destilación y el residuo se recogió en agua. La solución se basificó con  $\text{NH}_4\text{OH}$ , se extrajo en EtOAc y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando DCM a 2-4 % de MeOH en DCM como eluyente para proporcionar U en forma de un sólido de color pardo (500 mg, 65,61 %). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz)  $\delta$ : 10,4-10,6 (s a, 1H), 7,8-7,9 (d, 2H), 7,6-7,7 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 4,2-4,3 (m, 1H), 1,3-1,4 (d, 3H); m/z 288 [M + 1] $^+$ .

25 **Síntesis de los compuestos Ua y Ub.** La SFC quiral preparativa del compuesto **U** (440 mg) en **Chiralpak AS-H** (2 x 25 cm) con un eluyente de 30 % de isopropanol (0,1 % de  $\text{Et}_2\text{NH}$ )/ $\text{CO}_2$  a 100 bar a 60 ml/min y monitorización a 220 nM proporcionó 206 mg de **Ub** (ee > 99 %) como el primer pico de elución y 186 mg de **Ua** (ee > 99 %) como el segundo pico de elución.

## 30 Esquema V.



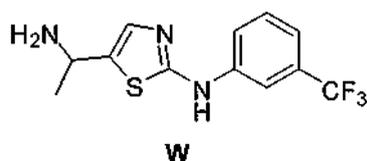
35 **Síntesis del compuesto V.3.** A una solución a TA de **V.1** (10 g, 45,45 mmol) en etanol (100 ml) se trató con **V.2** (10,26 g, 68,18 mmol, Plouvier, B.; Bailly, C; Houssin, R.; Henichart, J. P. *Heterocycles* **1991**, 32, 693-701), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. El disolvente de etanol se retiró por destilación y el residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato sódico, agua, y solución salina saturada, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 100 % de hexano a 12 % de EtOAc-Hexano) proporcionó **V.3** en forma de un sólido de color amarillo (10 g, 69,63 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  9,3-9,4 (s a, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  intercambiable), 8,0 (s, 1H), 7,6-7,7 (d, 2H), 7,3-7,4 (d, 2H), 4,2-4,4 (c, 2H), 1,3-1,4 (t, 3H); m/z: 317 [M + 1].

**Síntesis del compuesto V.4.** Una solución de **V.3** (4 g, 12,65 mmol) en DCM seco (60 ml) se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en una atmósfera de  $\text{N}_2$ , y se trató con DIBAL-H (38 ml, solución 1 M en tolueno, 38 mmol). La reacción se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 h, a continuación se interrumpió mediante la adición de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y se calentó lentamente a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y la torta de filtro se lavó con DCM. La fase orgánica se separó y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 100 % de hexanos a 25 % de acetato de etilo-Hexano) proporcionó **V.4** en forma de un sólido de color blanco (1,8 g, 52 %). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz)  $\delta$ : 10,5 (s, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  intercambiable), 7,7-7,8 (d, 2H), 7,5-7,6 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 5,3 (t, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  intercambiable), 4,5 (s, 2H); m/z: 274,9  $[\text{M} + 1]^+$ .

**Síntesis del compuesto V.5.** Una solución de **V.4** (1,8 g, 6,57 mmol) en tolueno (30 ml) y THF (10 ml) se enfrió en un baño de hielo a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y se trató con azida difenilfosfónica (2,835 g, 13,139 mmol) y DBU (2 g, 13,139 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para obtener **V.5** (1 g, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (1H,  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ : 7,6-7,7 (d, 2H), 7,5-7,6 (d, 2H), 7,3 (s, 1H), 4,4 (s, 2H); m/z: 300  $[\text{M} + 1]^+$ .

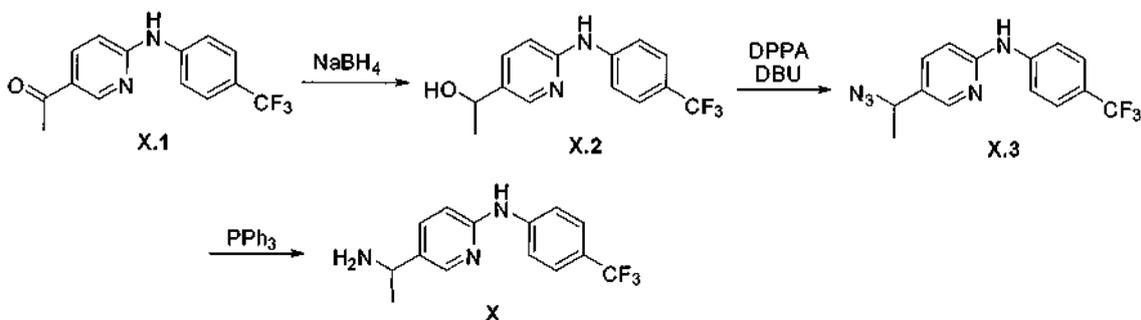
**Síntesis del compuesto V.** Una solución de SBN-69-5 (500 mg, 1,672 mmol) en THF (20 ml) y agua (1 ml) se trató con trifenilfosfina (657 mg, 2,508 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a TA. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 100 % de DCM a 2,5 % de MeOH/DCM) para obtener el producto en forma de un sólido de color pardo. (300 mg, 65,78 %). RMN  $^1\text{H}$ : (1H, DMSO- $d_6$ , 200 MHz)  $\delta$ : 10,4-10,6 (s a, 1H), 7,7-7,9 (d, 2H), 7,6-7,7 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 3,9 (s, 2H); m/z: 274  $[\text{M} + 1]^+$ .

#### Esquema W.



**Síntesis del compuesto W.** La síntesis de **W** se consiguió siguiendo el **Esquema U** sustituyendo 3-trifluorometilanilina por 4-trifluorometilanilina.

#### Esquema X.



**Síntesis del compuesto X.1.** La síntesis de **X.1** se consiguió siguiendo el **Esquema U** sustituyendo 1-(6-cloro-3-piridinil)-1-etanona por 1-(2-clorotiazol-5-il)etanona (**U.1**).

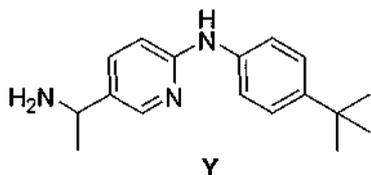
**Síntesis del compuesto X.2.** Una suspensión de **X.1** (804 mg, 2,87 mmol) en 30 ml de etanol se trató con borohidruro sódico (0,217 g, 5,74 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró, absorbiéndose sobre 10 g de  $\text{SiO}_2$ . La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de  $\text{SiO}_2$ , 10 % de EtOAc/hexano durante 5 min y a continuación gradiente de 60 % de EtOAc/hexanos durante 15 min) proporcionó 738 mg (91 %) de **X.2** en forma de un aceite transparente que se solidificó lentamente en un sólido de color blanco. LCMS, m/z = 284  $[\text{M} + 1]^+$ .

**Síntesis del compuesto X.3.** Una solución de **X.2** (738 mg, 2,61 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se enfrió en un baño de hielo, se trató con azida difenilfosfónica (0,817 ml, 3,79 mmol) de una forma gota a gota, y se agitó durante 15 min. Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,567 ml, 3,79 mmol) de una forma gota a gota. La mezcla de reacción se agitó en el baño de hielo durante 1 h, se calentó a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró, absorbiéndose sobre 5 g de  $\text{SiO}_2$ . La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de  $\text{SiO}_2$ , 5 % de EtOAc/hexano y a continuación gradiente a 40 % de EtOAc/hexanos) para producir **X.3** (464 mg, 58 %) en forma de un aceite de color

amarillo viscoso. LCMS  $m/z = 292 [M + H]$ .

**Síntesis del compuesto X.** Una solución de **X.3** (463 mg, 1,51 mmol) en THF (10 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml) se trató con trifetilfosfina (0,593 g, 2,26 mmol) y se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y se extrajo con HCl 1 N (2 x 10 ml). La fase acuosa se hizo básica mediante la adición de NaOH al 10 % y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron para obtener **X** (316 mg, 75 %) en forma de un aceite viscoso que solidificó en un sólido de color blanco después de un período de reposo. LCMS  $m/z = 282 [M + H]$ .

10 **Esquema Y.**



**Síntesis del compuesto Y.** La síntesis de **Y** se consiguió siguiendo el **Esquema X** sustituyendo 4-*t*-butil-anilina por 4-trifluorometilanilina.

15

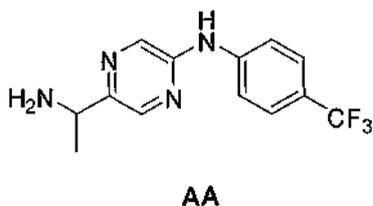
**Esquema Z.**



**Síntesis del compuesto Z.** La síntesis de **Z** se consiguió siguiendo los **Esquemas U** y **X** sustituyendo 1-(2-cloropirimidin-5-il)etanona (*Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3707) por 1-(2-clorotiazol-5-il)etanona (**U.1**).

20

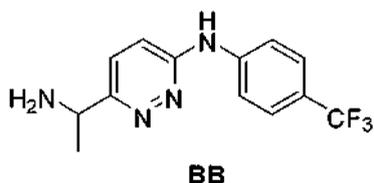
**Esquema AA.**



**Síntesis del compuesto AA.** La síntesis de **AA** se consiguió siguiendo los **Esquemas U** y **X** sustituyendo 1-(2-cloropirazin-5-il)etanona (*Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3707) por 1-(2-clorotiazol-5-il)etanona (**U.1**).

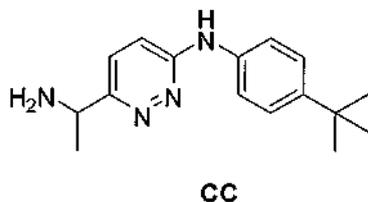
25

**Esquema BB.**

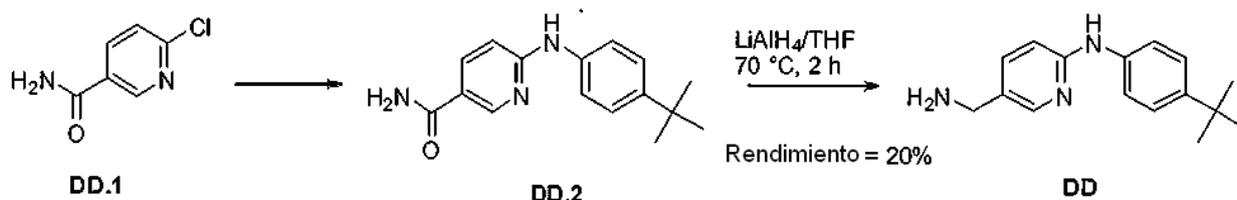


30

**Síntesis del compuesto BB.** La síntesis de **BB** se consiguió siguiendo el **Esquema U** sustituyendo 1-(2-cloropiridazin-5-il)etanona (*Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3707) por 1-(2-clorotiazol-5-il)etanona (**U.1**).

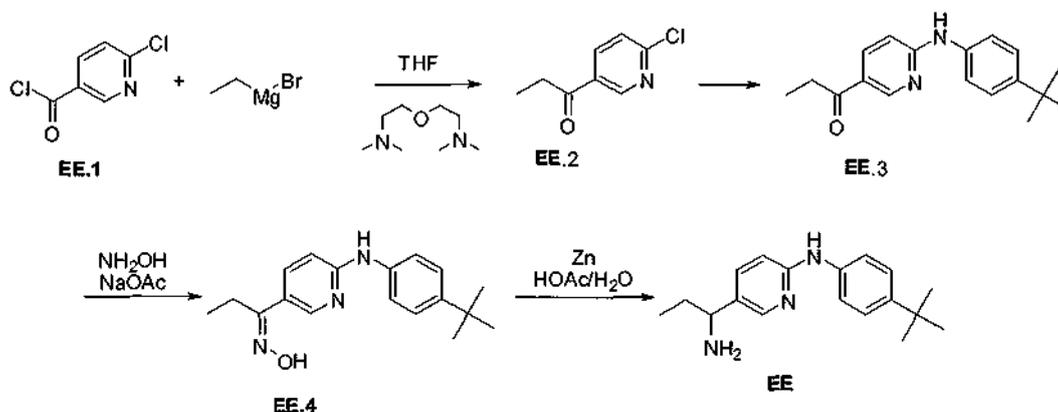
**Esquema CC.**

5 **Síntesis del compuesto CC.** La síntesis de **CC** se consiguió siguiendo el **Esquema U** sustituyendo 1-(2-cloropiridazin-5-il)etanona (*Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3707) por 1-(2-clorotiazol-5-il)etanona (**U.1**) y 4-*t*-butilanilina por 4-trifluorometilanilina.

**Esquema DD.**

10 **Síntesis del compuesto DD.2.** El compuesto **DD.2** se sintetizó como se ha descrito en el Esquema **U**.  $m/z$  270  $[M + 1]^+$ .

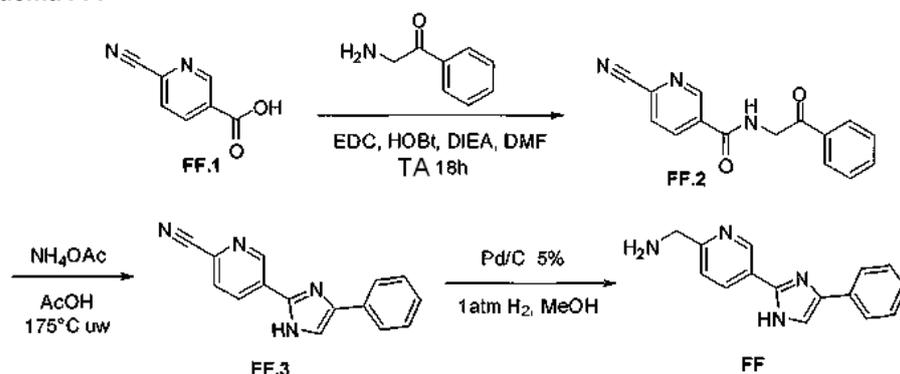
15 **Síntesis del compuesto DD.** A una mezcla de **DD.2** (200 mg, 0,7 mmol) en THF (5 ml) se añadió tetrahidroaluminato de litio (90 mg, 2,0 mmol) y se calentó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a 25 °C, la mezcla se inactivó con agua enfriada con hielo, seguido de adición de NaOH 1 N. El sólido formado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró y se purificó adicionalmente a través de HPLC preparativa en fase inversa, para proporcionar **DD** (40 mg, 20 %).  $m/z$  256  $[M + 1]^+$ .

**Esquema EE.**

25 **Síntesis del compuesto EE.2.** A una solución (en un vial secado a la llama) de etanamina, 2,2'-oxibis[N,N-dimetil- (0,50 ml, 2,6 mmol) en tetrahidrofurano (7,0 ml) a 0 °C, se añadió bromuro de etilmagnesio 1,0 M en tetrahidrofurano (2,6 ml, 2,6 mmol). Después de agitar a 0-5 °C durante 15 min, esta mezcla se añadió lentamente a una solución (en un vial secado a la llama) de **EE.1** (350 mg, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (4,0 ml) a -60 °C durante 10 min y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a -60 °C durante 8 min. A continuación, la mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró para proporcionar **EE.2** en forma de un sólido de color blanco (250 mg, 74 %).  $m/z$  170  $[M + 1]^+$ .

30 **Síntesis del compuesto EE.** El compuesto **EE** se sintetizó como se describe en el **Esquema U**.  $m/z$  284  $[M + 1]^+$ .

## Esquema FF.

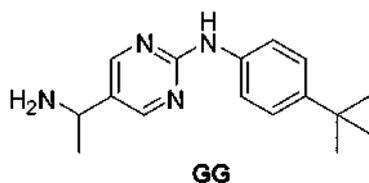


**Síntesis del compuesto FF.2.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se disolvieron **FF.1** (0,949 g, 0,641 mmol), 2-amino-1-feniletanona (1,10 g, 0,00641 mol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,866 g, 0,641 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla se trató con clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,474 g, 0,7691 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,12 ml, 0,641 mmol). La mezcla de reacción de color amarillo se mantuvo en agitación a TA durante 18 h y a continuación se diluyó con 200 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó 2 x 50 ml de agua. **FF.2** precipitó en forma de un sólido de color blanco que se recogió por filtración. El filtrado se lavó con 50 ml de solución salina saturada, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró. Los sólidos combinados se titularon con  $\text{Et}_2\text{O}$  para producir 1,55 g (0,0064 mol, 91 %) de **FF.2**.

**Síntesis del compuesto FF.3.** En un vial de reacción de microondas de 20 ml se suspendieron **FF.2** (1,5 g, 0,0565 mol) y acetato de amonio (0,262 g, 0,023 mol) en ácido acético (10,0 ml). A continuación, la mezcla se agitó a TA durante 1 h antes de que se calentara a  $175^\circ\text{C}$  durante 15 min con irradiación de microondas. El ácido acético se retiró a continuación al vacío y el residuo resultante se neutralizó a pH 7 con 100 ml de  $\text{NaHCO}_3$  sat. (ac.) y sólido en presencia de 200 ml de EtOAc. La fase acuosa se lavó 2 x 75 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron para producir un alquitrán de color naranja. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , gradiente de 50 % de EtOAc/Hexanos a 100 % de EtOAc) produjo 250 mg (18 %) de **FF.3**.

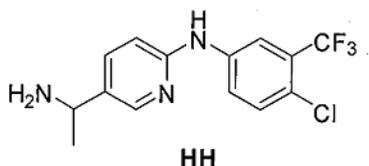
**Síntesis del compuesto FF.** En un vial de reacción de microondas de 5 ml se recogieron **FF.3** (0,250 g, 1,02 mmol) y Pd al 5 %/C (0,2 g) en metanol (4 ml). La reacción se agitó en un globo de  $\text{H}_2$  a TA durante 24 h. La mezcla se filtró a través de Celite y concentración para producir 250 mg de **FF**.

## Esquema GG.



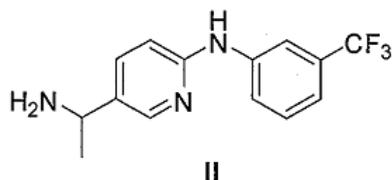
**Síntesis del compuesto GG.** La síntesis de GG se consiguió siguiendo el **Esquema U** y el **Esquema X** sustituyendo 1-(2-cloropirimidin-5-il)etanona (*Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3707) por 1-(2-clorotiazol-5-il)etanona (**U.1**) y 4-*t*-butilanilina por 4-trifluorometilanilina.

## Esquema HH.



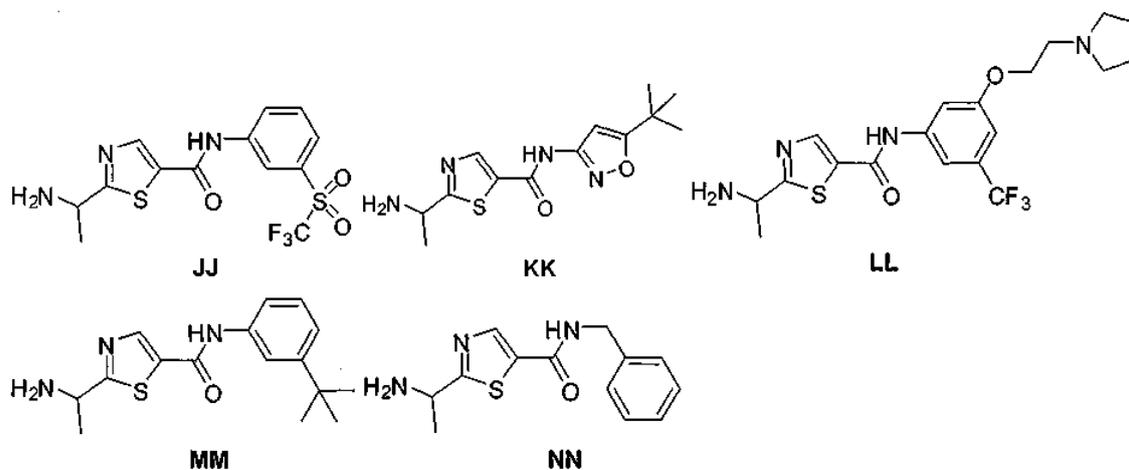
**Síntesis del compuesto HH.** La síntesis de HH se consiguió siguiendo el **Esquema X** sustituyendo 4-cloro-3-trifluorometilanilina por 4-trifluorometilanilina. LCMS  $m/z = 316 [M + 1]^+$ .

**Esquema II.**

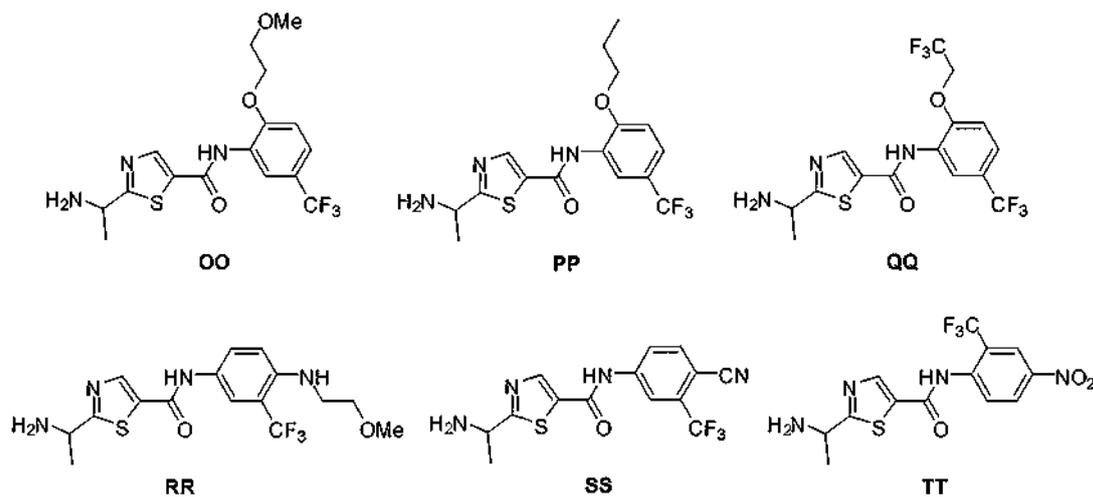


5 **Síntesis del compuesto II.** La síntesis de **II** se consiguió siguiendo el **Esquema X** sustituyendo 3-trifluorometilanilina por 4-trifluorometilanilina.

**Síntesis de los compuestos JJ - TT.** Los compuestos **JJ - TT** se pudieron sintetizar siguiendo el **Esquema D** usando la anilina sustituida de forma apropiada por el compuesto **A.6**.

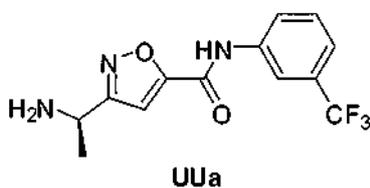


10

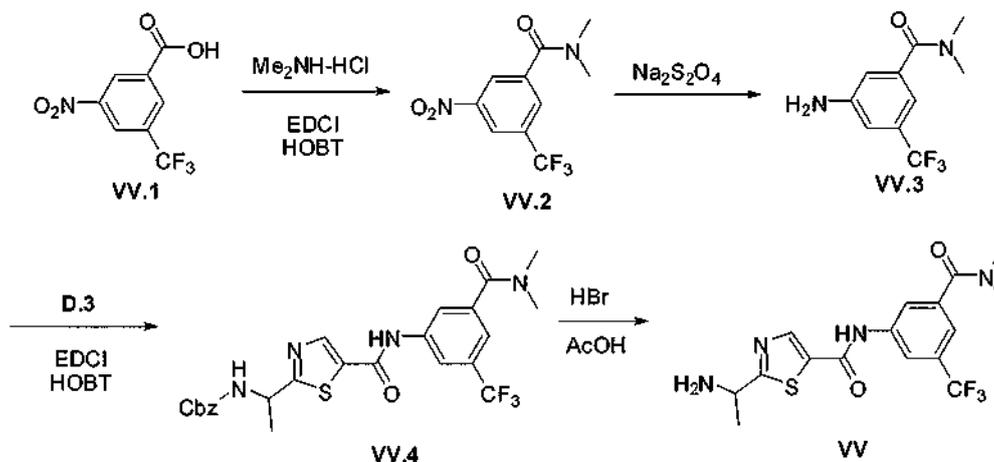


**Esquema UUa.** El compuesto **UUa** se puede sintetizar siguiendo el Esquema M sustituyendo 3-trifluorometilanilina por 4-metil-3-trifluorometil-fenilamina.

15



## Esquema VV.



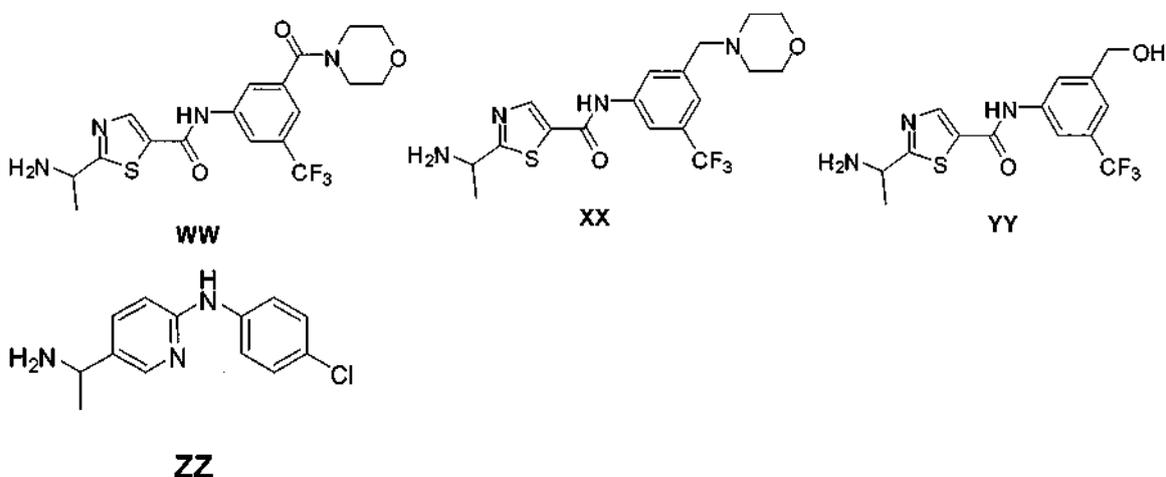
5 **Síntesis de VV.2.** Una solución de **VV.1** (2 g, 0,0085 mol), clorhidrato de dimetilamina (1 g, 0,0127 mol), EDCI (4,0 g, 0,0212 mol), HOBT (574 mg, 0,0042 mol) y DIPEA (1,4 g, 0,0110 mol) en DMF (20 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar **VV.2** en forma de un líquido de color pardo (1,4 g, 63 %): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 8,61(s, 1H), 8,58 (s, 1H); 8,11 (s, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,13 (s, 3H); m/z: 263 [M + 1]<sup>+</sup>.

15 **Síntesis de VV.3** Una solución de **VV.2** (1,3 g, 0,0049 mol), ditionito sódico (3,4 g, 0,0198 mol), carbonato sódico (1 g, 0,0099 mol) en MeOH (13 ml) y agua (13 ml) se agitó a TA durante 2 h. Los componentes volátiles se retiraron a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para obtener **VV.3** en forma de un sólido de color amarillo claro (600 mg, 54,5 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7,0 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,13 (s, 3H); m/z: 233 [M + 1]<sup>+</sup>.

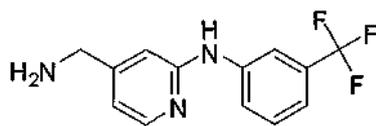
20 **Síntesis de VV.4** El compuesto **VV.4** se sintetizó como se ha descrito en el **Esquema D** para el compuesto **D.4**. m/z: 521 [M + 1]<sup>+</sup>.

25 **Síntesis de VV.** El compuesto **VV** se sintetizó como se ha descrito en el **Esquema D** para el compuesto **D**. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz): δ 8,58 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,40-5,38 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,80 (d, J = 7,0 Hz, 2H); m/z: 387 [M + 1]<sup>+</sup>.

Compuestos **WW-YY**. Usando la amina apropiada, se pudieron sintetizar las siguientes aminas como se muestra a modo de ejemplo en el **Esquema VV**.



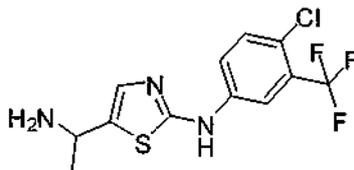
30 **Síntesis del compuesto ZZ.** La síntesis del compuesto **ZZ** se consiguió siguiendo el **Esquema X** sustituyendo 4-cloroanilina por 4-trifluorometilanilina. MS m/z 248,1 [M + 1]<sup>+</sup>.



AAA

**Síntesis del compuesto AAA.** La síntesis del compuesto **AAA** se consiguió siguiendo el **Esquema DD** sustituyendo 2-cloroisonicotinamida por el compuesto **DD.1** y 3-trifluorometilanilina por 4-*t*-butilanilina. MS  $m/z$  268  $[M + 1]^+$ .

5



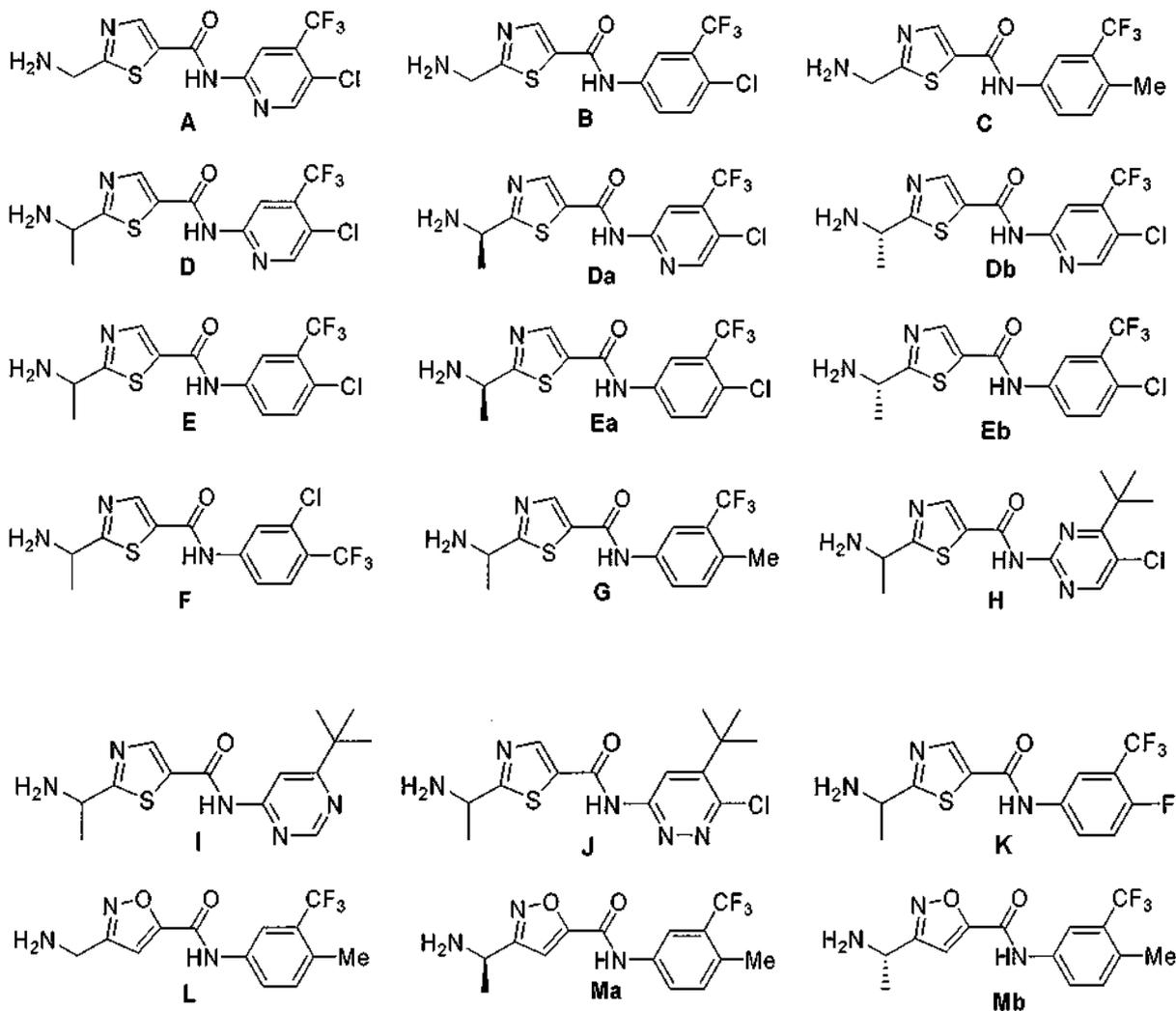
**Síntesis del compuesto BBB.** La síntesis del compuesto **BBB** se consiguió siguiendo el **Esquema U** sustituyendo 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina por 4-trifluorometilanilina. MS  $m/z$  322  $[M + 1]^+$ .

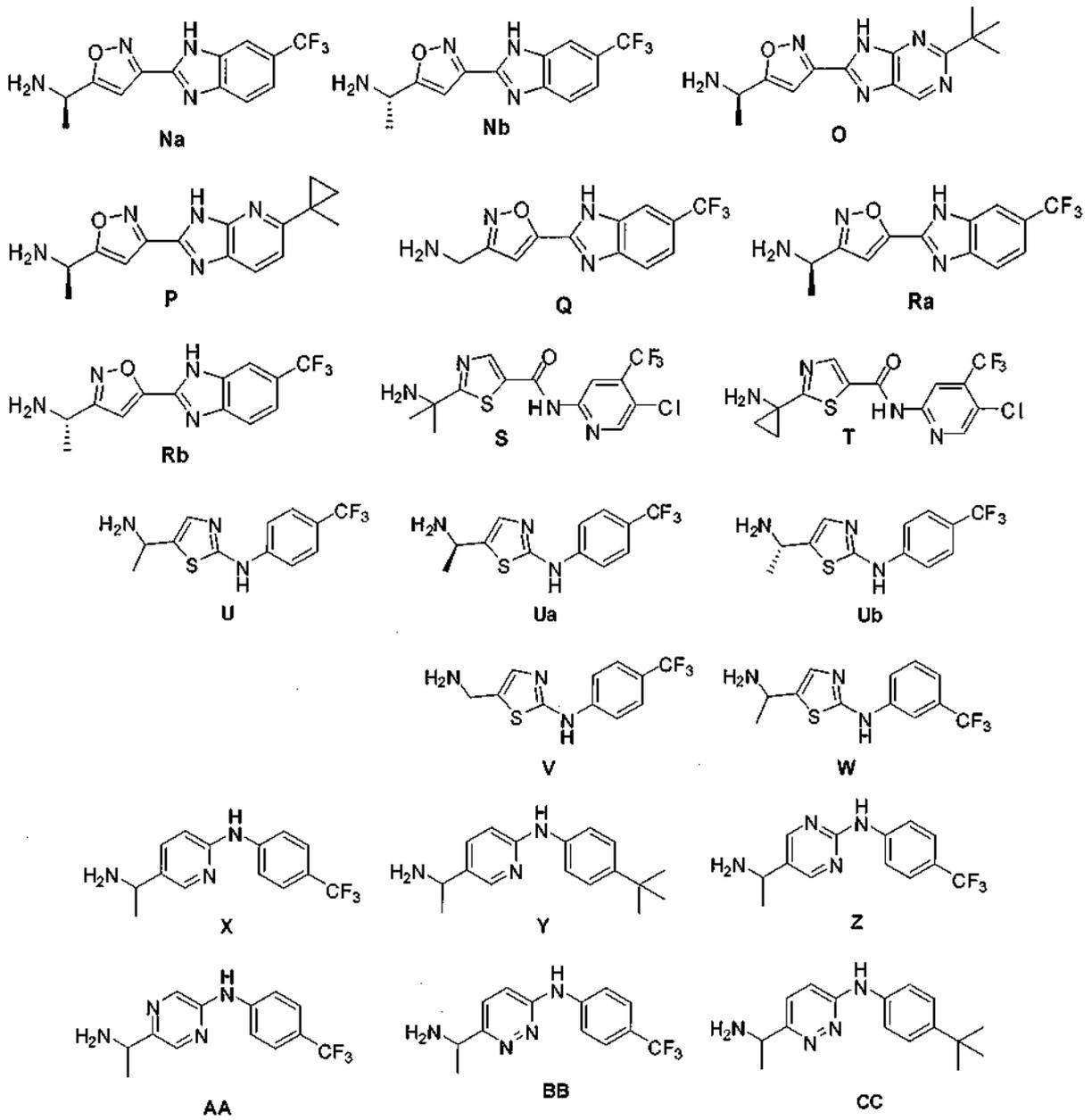
10

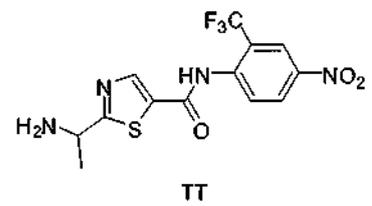
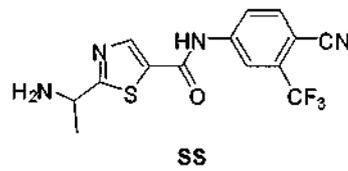
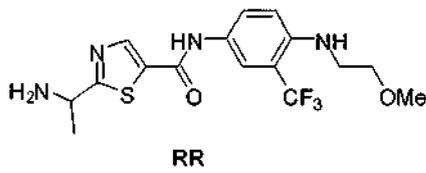
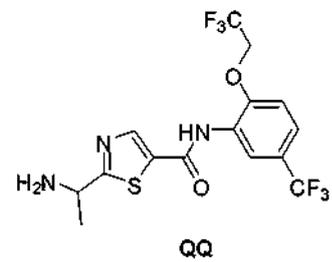
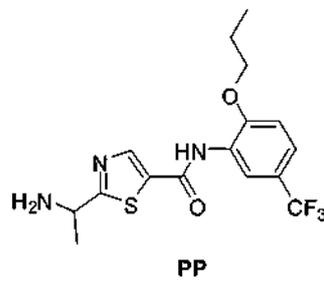
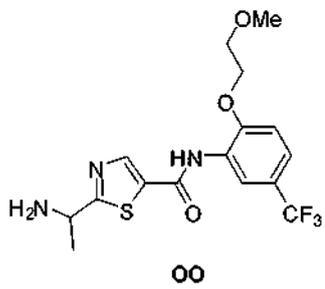
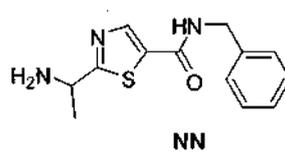
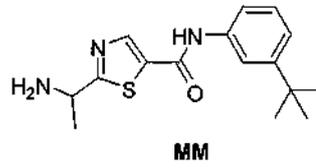
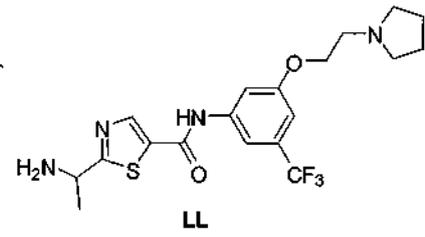
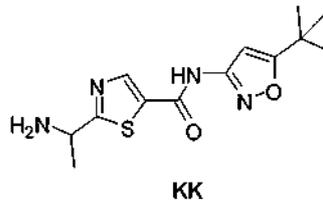
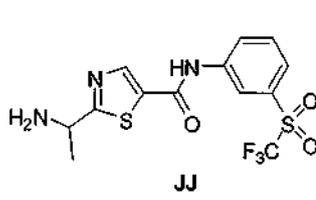
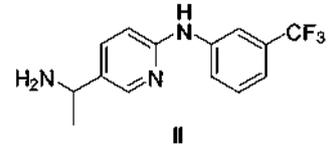
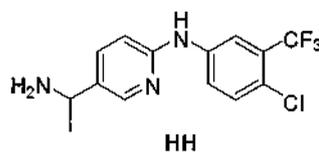
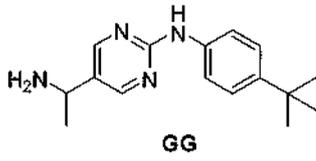
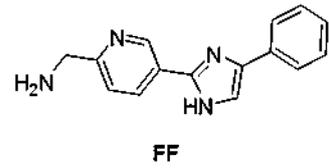
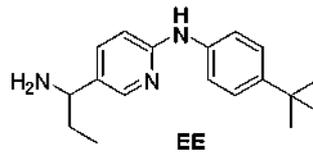
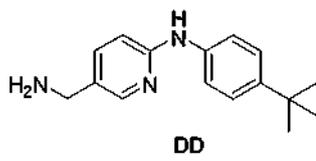
En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula  $-NH_2-L^1-Cy^1-L^2-Cy^2$  para su uso en la preparación de los compuestos de la presente invención se selecciona entre los que se exponen en la siguiente **Tabla 2**.

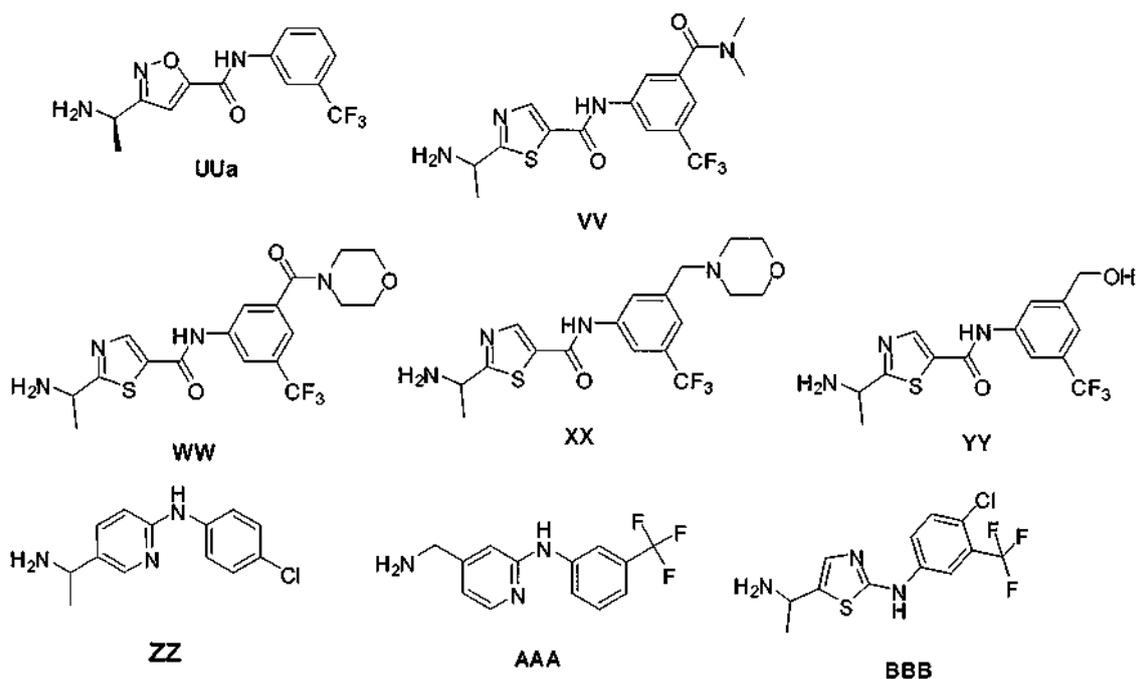
**Tabla 2. Restos  $-NH_2-L^1-Cy^1-L^2-Cy^2$  a modo de ejemplo**

15



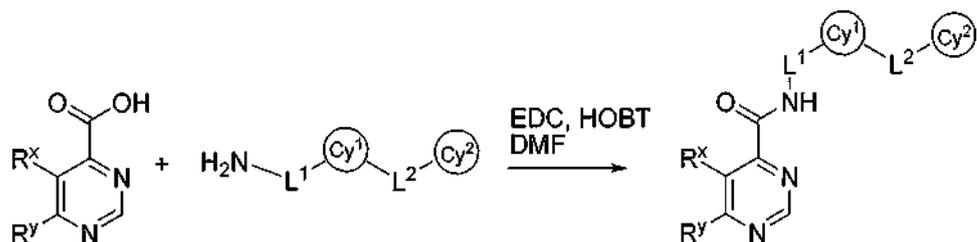






### Acoplamiento general de la pirimidina ("lado izquierdo") y los restos $-L^1-Cy^1-L^2-Cy^2$

#### 5 Esquema ZZ.



A una solución del ácido (1,3-1,6 eq), la amina (1 eq), y HOBT (0,3 eq) en DMF (50 eq) se añadieron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,5 eq) y diisopropiletilamina (1,0 eq). Si la amina se usó en forma de una sal se añadió al menos un equivalente adicional de diisopropilamina. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3-16 h, y se monitorizó por LCMS. Después de que se completara la reacción, la solución se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y solución salina saturada. El disolvente se retiró de la fase orgánica, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/Hexanos o MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyentes) o HPLC preparativa en fase inversa (fase móvil: acetonitrilo/agua, tamponado con un 0,1 % de TFA o 0,1 % de ácido fórmico) para dar el producto deseado. En el caso de un producto final quiral, la pureza quiral se controló por HPLC quiral usando una columna Chiralcel OC u OJ-H (fase móvil: etanol/hexano tamponado con un 0,1 % de dietilamina).

En un método alternativo, se cargó un matraz seco y limpio con el ácido (1,05 eq), la amina (1,00 eq), y HOBT (0,20 eq) en una atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió al matraz DMF (22,65 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C hasta que se disolvieron todos los sólidos, o 30 minutos. A continuación se añadió a la solución/suspensión clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (1,05-1,15 eq) en forma de un sólido en porciones para mantener la temperatura interna del matraz por debajo de 35 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2-3 h, y se monitorizó por LCMS. Después de que se completara la reacción, la solución se diluyó con 1-butanol (9,59 eq) y los contenidos del matraz se calentaron a 60 °C. A la solución caliente se añadió a continuación agua (486,7 eq) gota a gota para iniciar la cristalización. Los sólidos se recogieron a continuación por filtración y se lavaron 3 veces con agua. La torta húmeda se cargó a continuación de vuelta a un matraz seco y limpio en atmósfera de nitrógeno. A los sólidos se añadió agua (194 a 292 eq) con agitación. Los sólidos se suspendieron durante 3 h, y a continuación se recogieron por filtración. La torta húmeda se lavó con agua 3 veces, y se secó a 50 °C al vacío hasta peso constante. (En el caso de un producto final quiral, la pureza quiral se controló por HPLC quiral usando una columna Chiralcel OC, OC-H u OJ-H (fase móvil: etanol/hexano tamponado con un 0,1 % de

dietilamina).

En algunos casos, se llevaron a cabo una transformación o transformaciones químicas adicionales después de la formación de amida. En esos casos se utilizaron los siguientes procedimientos.

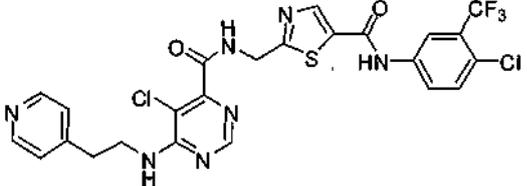
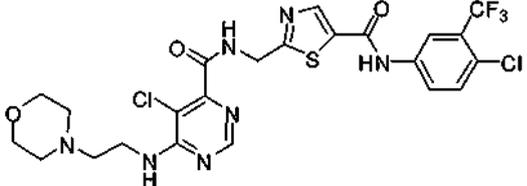
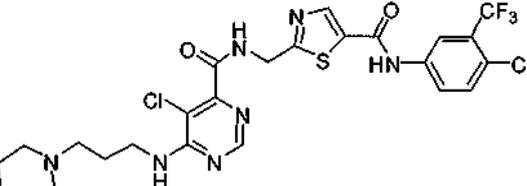
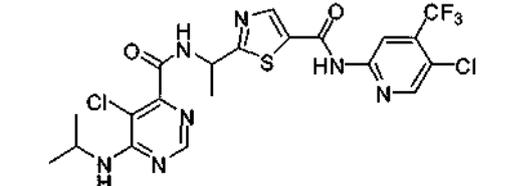
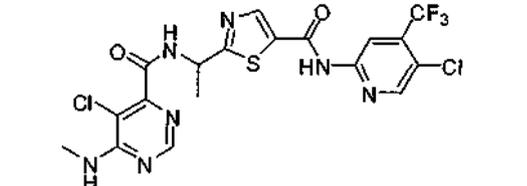
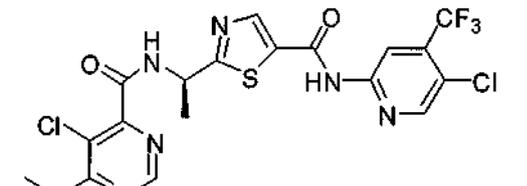
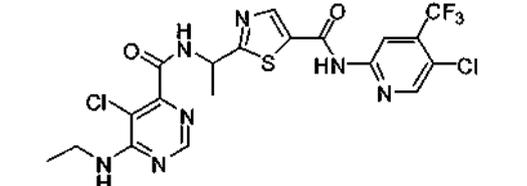
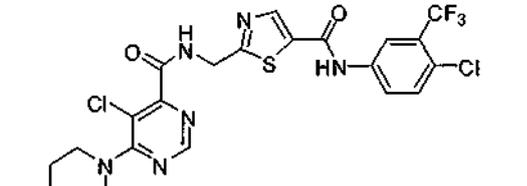
5 **Condiciones generales de desprotección de THP.** A una solución a 0 °C del alcohol protegido con THP en MeOH se añadió ácido p-toluenosulfónico catalítico y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> sólido y el MeOH se retiró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el alcohol deseado.

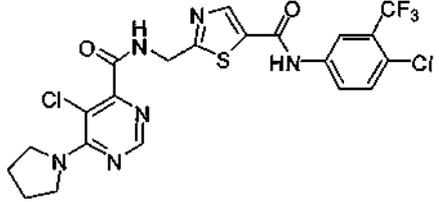
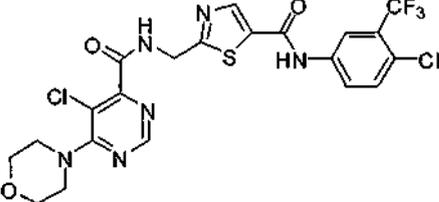
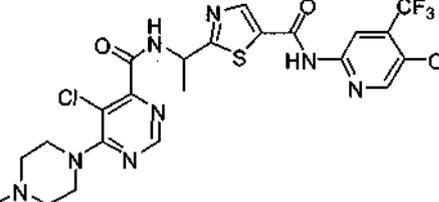
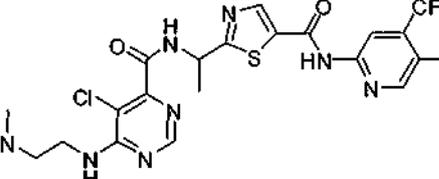
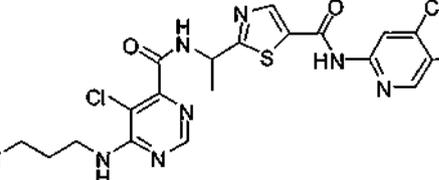
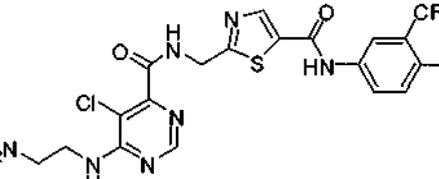
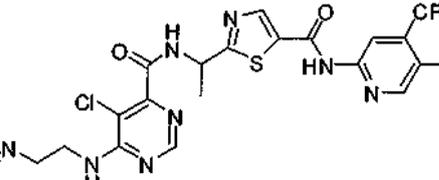
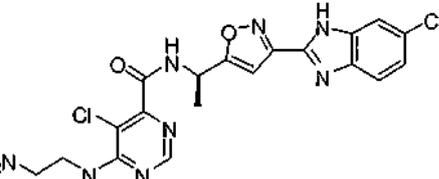
10 **Condiciones generales de ciclación de azol.** Procedimiento usado en la preparación de benzoimidazoles y derivados similares. Una solución de la amino amida (0,1 mmol) y ácido acético (2 ml, 40,0 mmol) se calentó en un microondas durante 30 minutos a 170 °C. El disolvente se retiró y el sólido se trituró con MeOH para proporcionar el azol deseado que se pudo purificar por cristalización o cromatografía en columna.

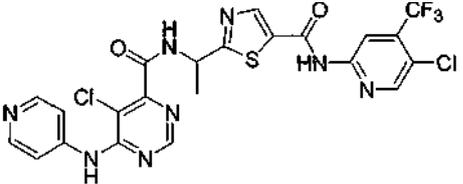
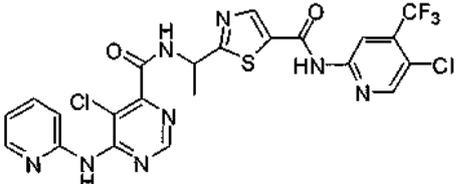
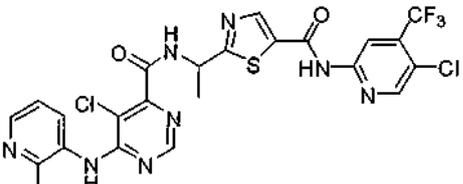
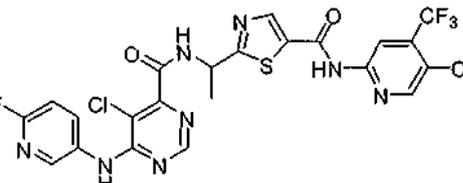
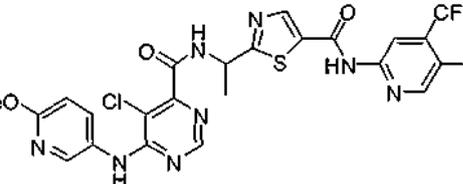
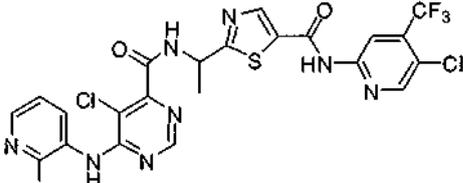
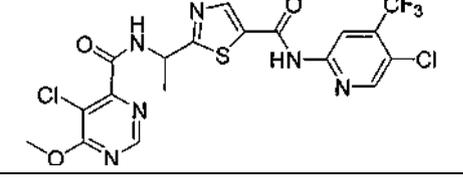
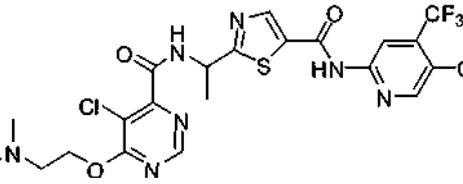
Los siguientes compuestos de la presente invención, que se exponen a continuación en la **Tabla 3**, se prepararon mediante el acoplamiento general del Esquema **ZZ** descrito anteriormente.

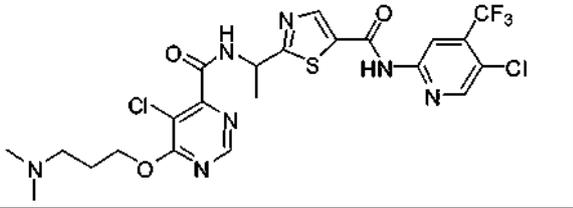
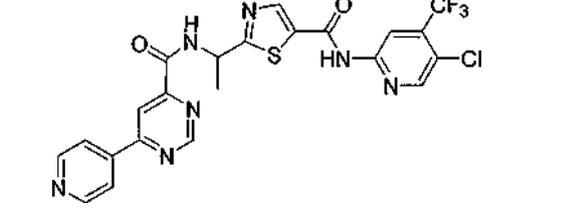
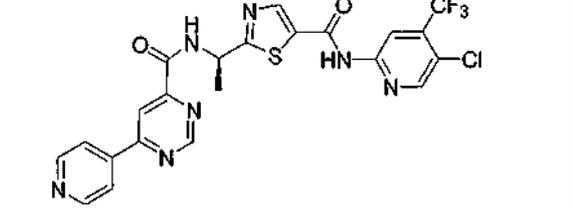
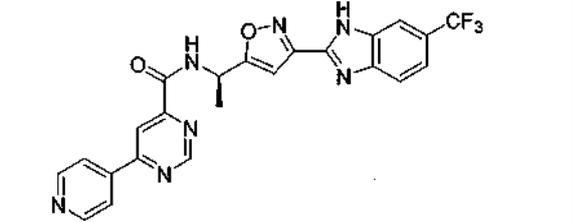
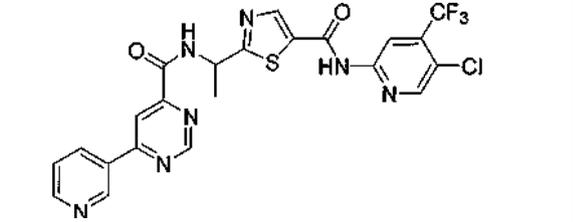
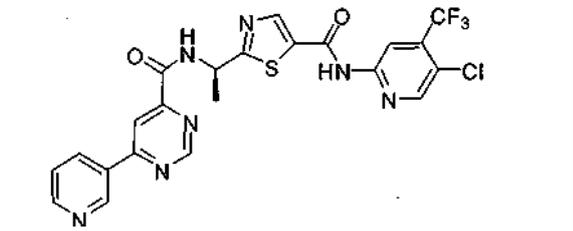
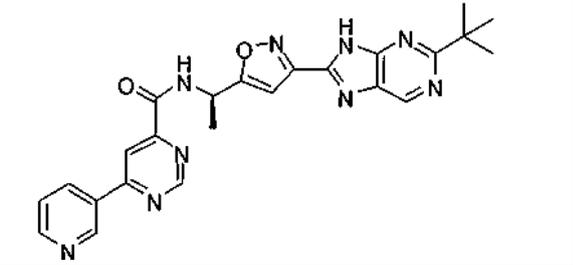
20 **Tabla 3. Compuestos de Fórmula I a modo de ejemplo**

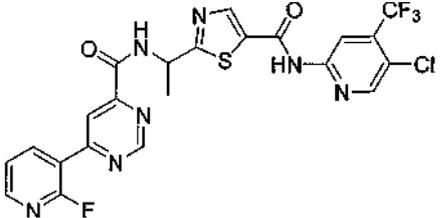
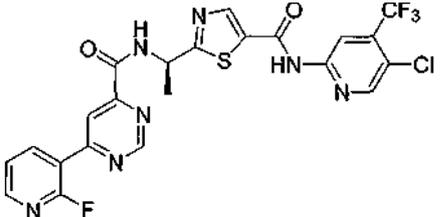
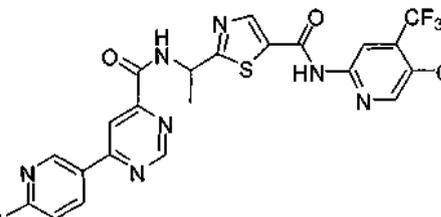
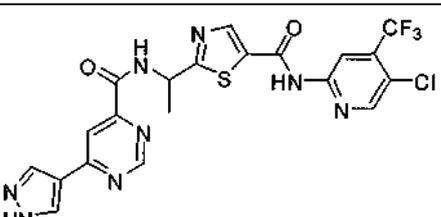
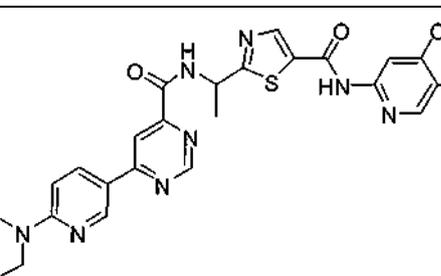
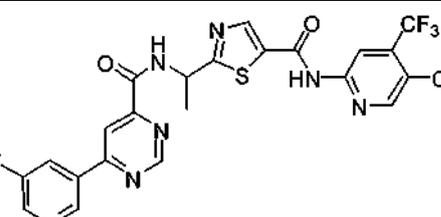
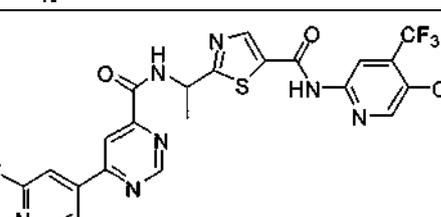
N.º	Estructura	Datos de caracterización
1ab		$m/z$ 550 [M + 1] <sup>+</sup> ; RMN <sup>1</sup> H (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11,78 (s a, N-H), 9,53 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,63 (s a, 1H), 5,33 (c, J = 7,6 Hz, 1H), 3,50-3,41 (m, 4H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
1bD		$m/z$ 564 [M + 1] <sup>+</sup>
1cD		$m/z$ 619 [M + 1] <sup>+</sup>
1dD		$m/z$ 604 [M + 1] <sup>+</sup>
1eB		$m/z$ 620 [M + 1] <sup>+</sup>

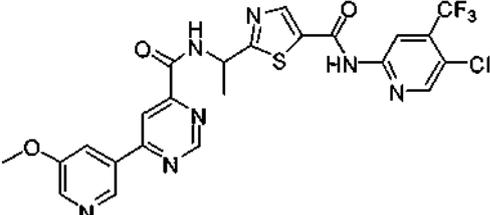
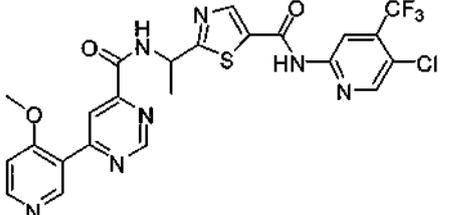
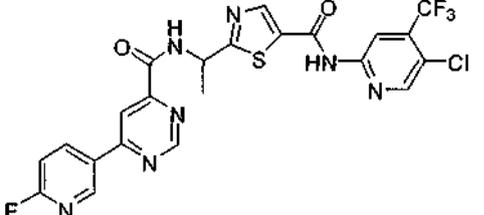
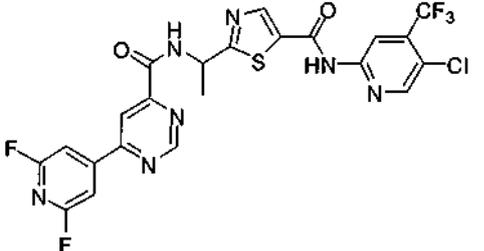
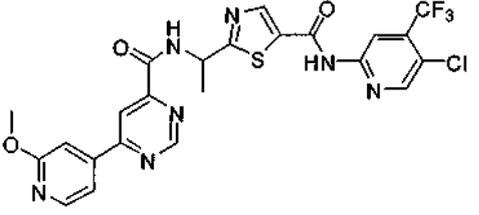
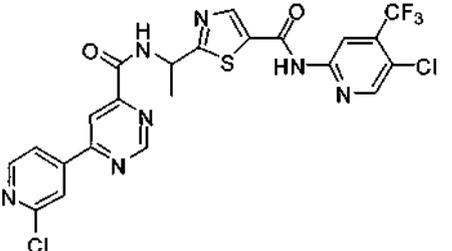
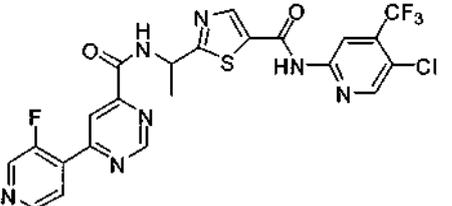
N.º	Estructura	Datos de caracterización
1fB		$m/z$ 596 [M + 1] <sup>+</sup>
1gB		$m/z$ 604 [M + 1] <sup>+</sup> ; RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ): δ 8,53 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,08 (s a, 2H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,82-3,67 (m, 6H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H).
1hB		$m/z$ 618 [M + 1] <sup>+</sup>
1iD		$m/z$ 548 [M + 1] <sup>+</sup>
1jD		$m/z$ 520 [M + 1] <sup>+</sup>
1jDa		$m/z$ 520 [M <sup>+</sup> + 1]; RMN <sup>1</sup> H: (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ: 11,8 (s, 1H, NH), 9,5 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 5,40-5,32 (m, 1H), 2,94 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
1kD		$m/z$ 534 [M + 1] <sup>+</sup>
1lB		$m/z$ 559 [M + 1] <sup>+</sup>

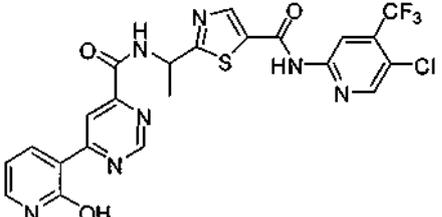
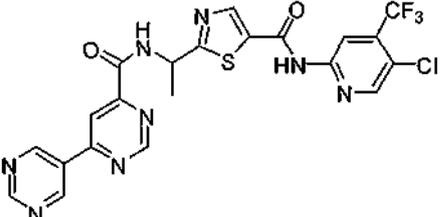
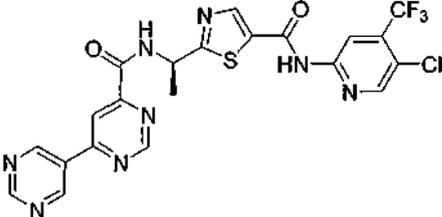
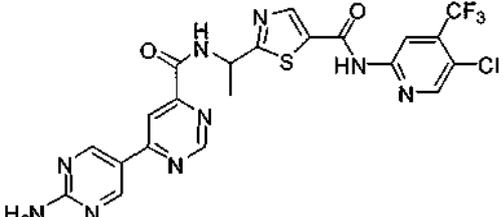
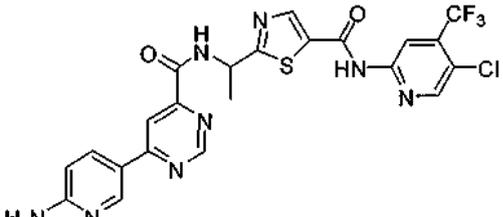
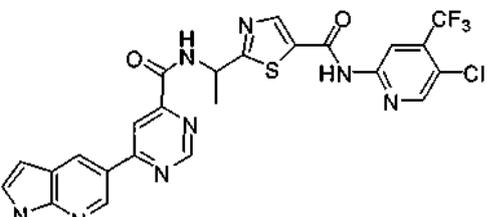
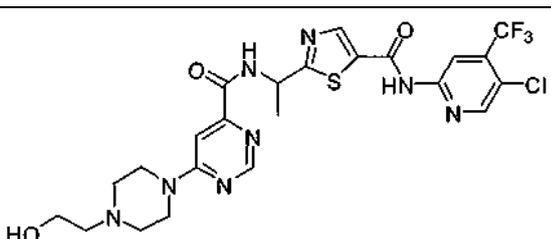
N.º	Estructura	Datos de caracterización
1mB		$m/z$ 545 [M + 1] <sup>+</sup>
1nB		$m/z$ 561 [M + 1] <sup>+</sup>
1oD		$m/z$ 589 [M + 1] <sup>+</sup>
1pD		$m/z$ 577 [M + 1] <sup>+</sup>
1qD		$m/z$ 591 [M + 1] <sup>+</sup>
1rB		$m/z$ 534 [M + 1] <sup>+</sup>
1rD		$m/z$ 549 [M + 1] <sup>+</sup>
1rNa		$m/z$ 595 [M + 1] <sup>+</sup>

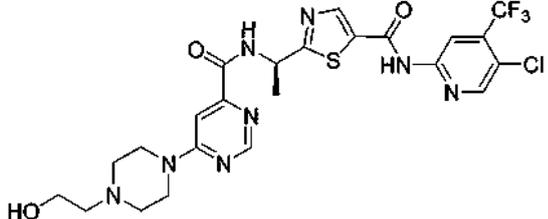
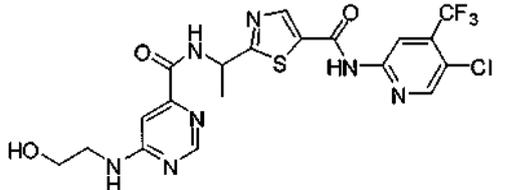
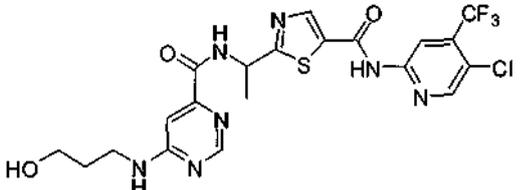
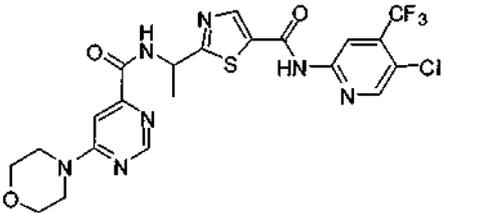
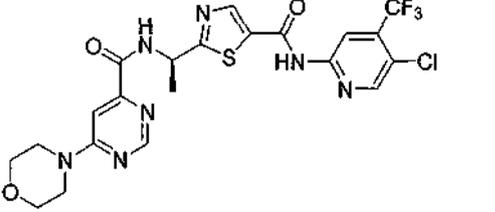
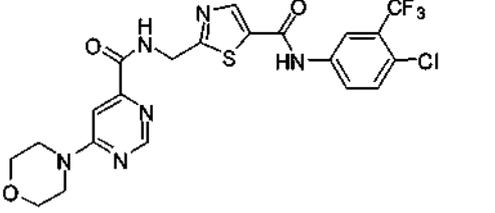
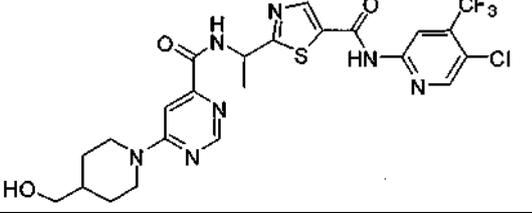
N.º	Estructura	Datos de caracterización
2aD		$m/z$ 583 $[M + 1]^+$ ; RMN $^1H$ $\delta$ 9,66 (d, NH), 8,77 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,39 (c, $J = 7,5$ Hz, 1H), 1,60 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).
2bD		$m/z$ 583 $[M + 1]^+$
2cD		$m/z$ 601 $[M + 1]^+$
2dD		$m/z$ 601 $[M + 1]^+$
2eD		$m/z$ 613 $[M + 1]^+$
2fD		$m/z$ 613 $[M + 1]^+$
3aD		$m/z$ 521 $[M + 1]^+$ ; RMN $^1H$ $\delta$ 8,72 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 5,50 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H) 4,15 (s, 3H), 1,70 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H).
3bD		$m/z$ 578 $[M + 1]^+$

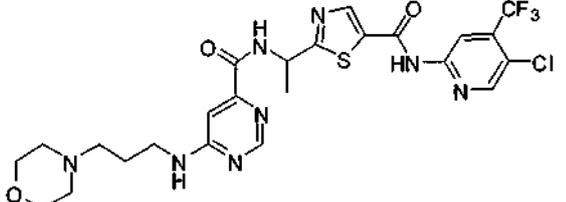
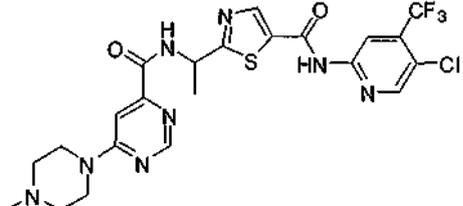
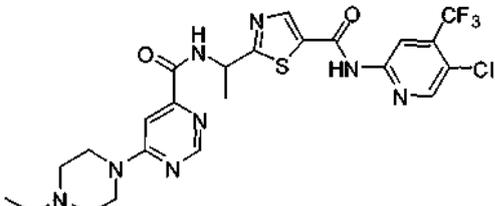
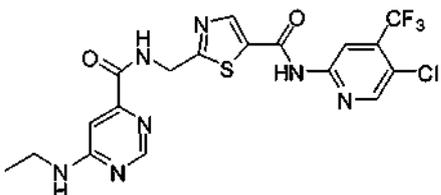
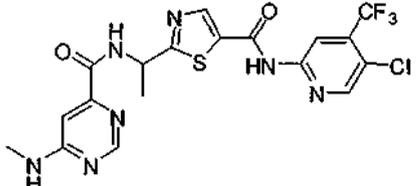
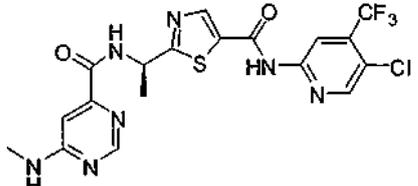
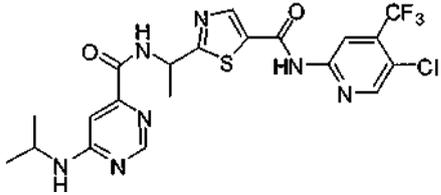
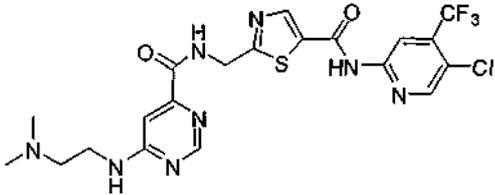
N.º	Estructura	Datos de caracterización
3cD		m/z 592 [M + 1] <sup>+</sup>
4aD		m/z 534 [M + 1] <sup>+</sup>
4aDa		m/z 534 [M + 1] <sup>+</sup> ; RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4): δ 9,37 (s a, 1H), 8,70 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8 Hz, 2H), 5,53 (c, J = 8 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 8 Hz, 1H).
4aNa		m/z 480 [M + 1] <sup>+</sup> ; RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, Metanol-d4): δ 9,52 (s, 1H), 8,94 (s a, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,62 (s a, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,65 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
4bD		m/z 534 [M + 1] <sup>+</sup>
4bDa		m/z 534 [M + 1] <sup>+</sup> ; RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d4): δ 9,55 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 5,64 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H).
4bO		m/z 470 [M + 1] <sup>+</sup> ; RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,80 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,84 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,75 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,65 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H).

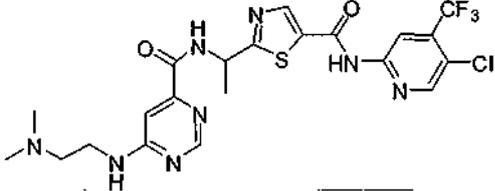
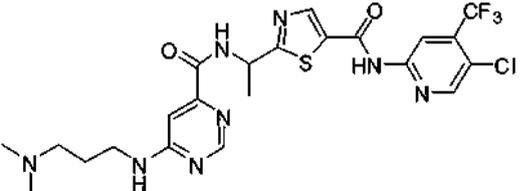
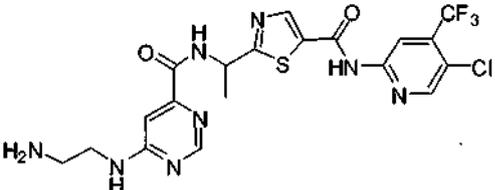
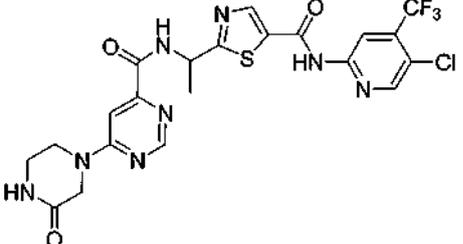
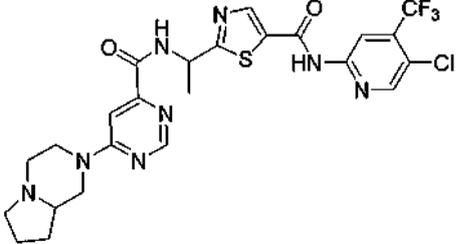
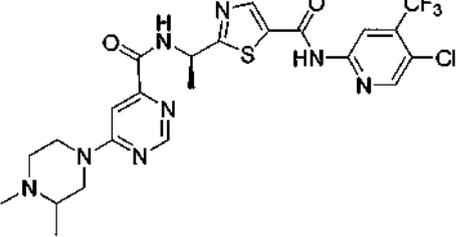
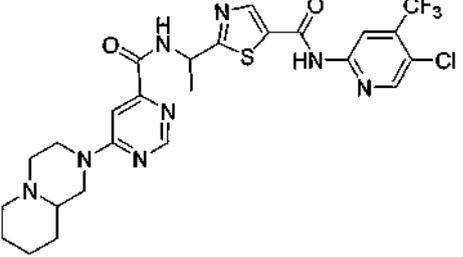
N.º	Estructura	Datos de caracterización
4eD		m/z 552 [M + 1] <sup>+</sup>
4eDa		m/z 551 [M + 1] <sup>+</sup> ; RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> -d <sub>4</sub> ): δ 9,43 (s, 1H), 8,74 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 1,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H)
4dD		m/z 568 [M + 1] <sup>+</sup>
4cD		m/z 523 [M + 1] <sup>+</sup>
4fD		m/z 619 [M + 1] <sup>+</sup>
4gD		m/z 551 [M + 1] <sup>+</sup>
4hD		m/z 552 [M + 1] <sup>+</sup>

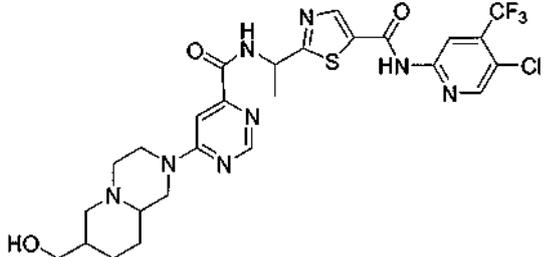
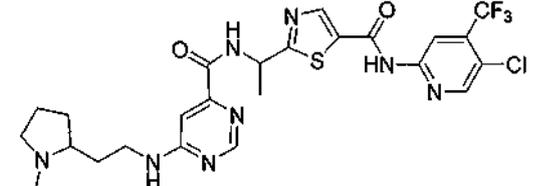
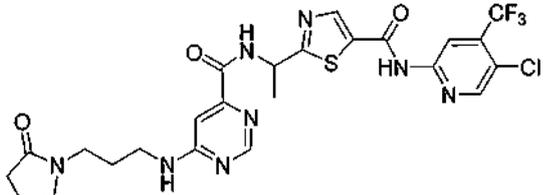
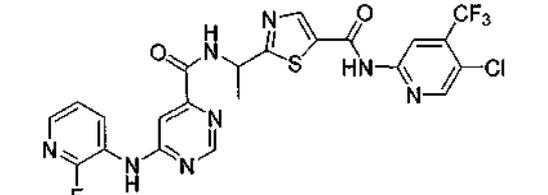
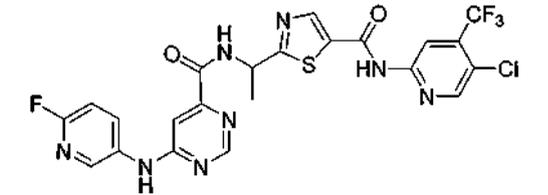
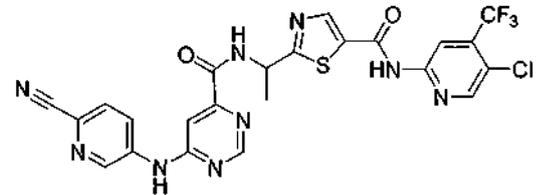
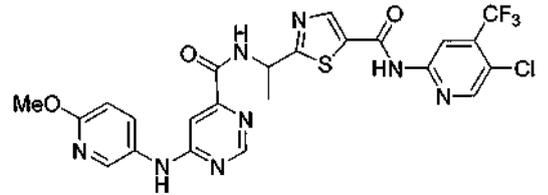
N.º	Estructura	Datos de caracterización
4iD		m/z 564 [M + 1] <sup>+</sup>
4jD		m/z 564 [M + 1] <sup>+</sup>
4kD		m/z 552 [M + 1] <sup>+</sup>
4lD		m/z 570 [M + 1] <sup>+</sup>
4mD		m/z 564 [M + 1] <sup>+</sup>
4nD		m/z 569 [M + 1] <sup>+</sup>
4oD		m/z 552 [M + 1] <sup>+</sup>

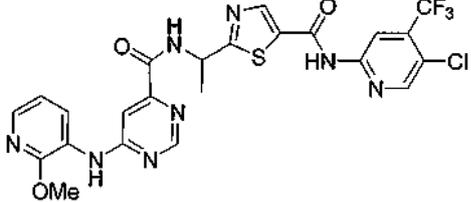
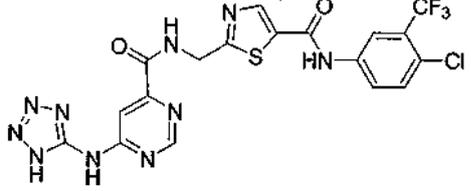
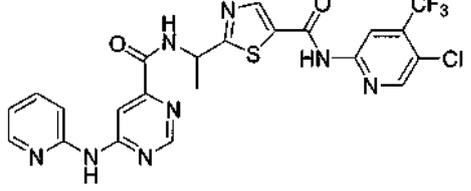
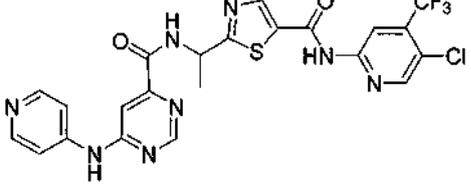
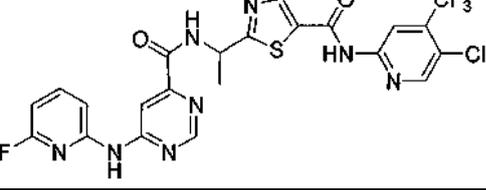
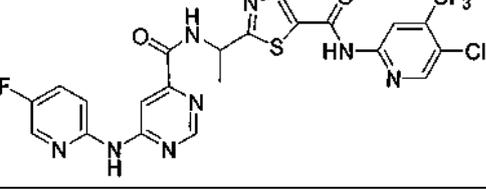
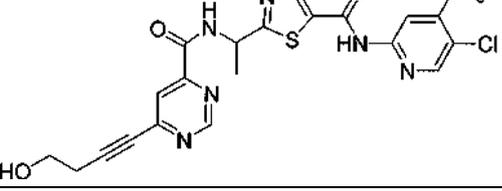
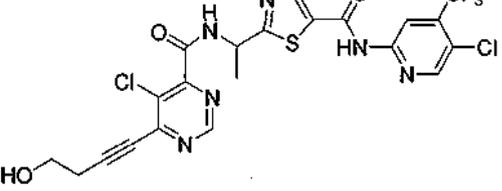
N.º	Estructura	Datos de caracterización
4pD		m/z 550 [M + 1] <sup>+</sup>
4qD		m/z 535 [M + 1] <sup>+</sup>
4qDa		m/z 535 [M + 1] <sup>+</sup>
4rD		m/z 550 [M + 1] <sup>+</sup>
4sD		m/z 549 [M + 1] <sup>+</sup>
4tD		m/z 573 [M + 1] <sup>+</sup>
5aD		m/z 585 [M + 1] <sup>+</sup> ;

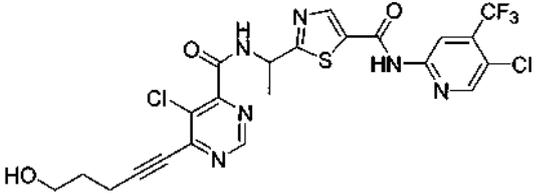
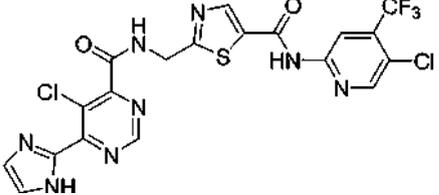
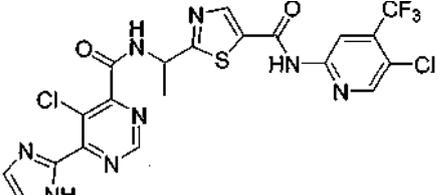
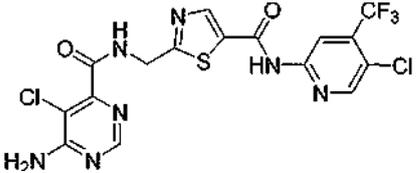
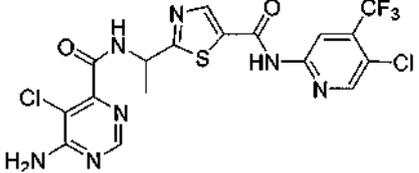
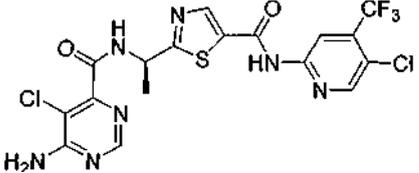
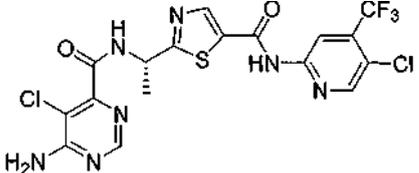
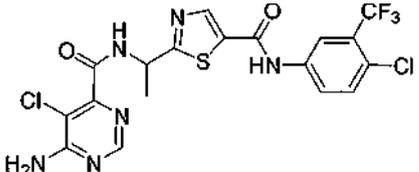
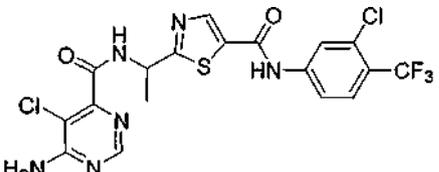
N.º	Estructura	Datos de caracterización
5aDa		<p>m/z 585 [M + 1]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,53 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 3,80 (s a, 4H), 3,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 2,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 7,4 Hz, 3H).</p>
5bD		<p>m/z 516 [M + 1]<sup>+</sup></p>
5cD		<p>m/z 530 [M + 1]<sup>+</sup></p>
5dD		<p>m/z 542 [M + 1]<sup>+</sup></p>
5dDa		<p>m/z 542 [M + 1]<sup>+</sup></p>
5dB		<p>m/z 527 [M + 1]<sup>+</sup></p>
5eD		<p>m/z 570 [M + 1]<sup>+</sup></p>

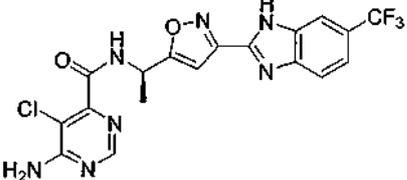
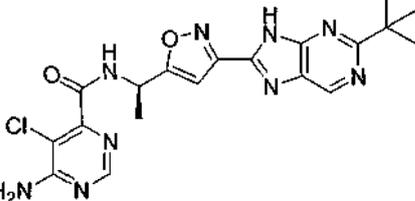
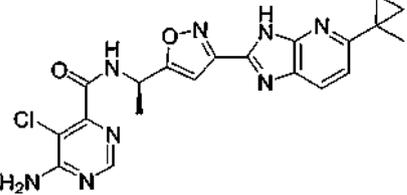
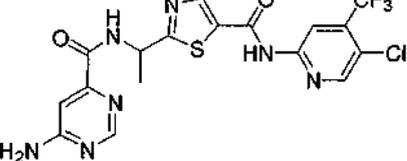
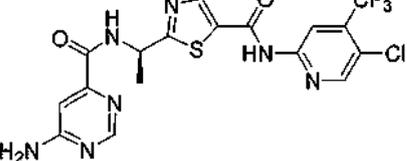
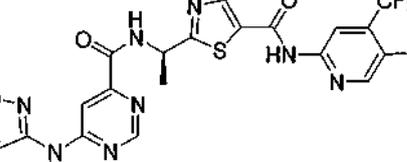
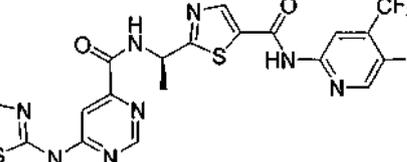
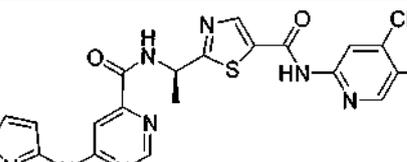
N.º	Estructura	Datos de caracterización
5fD		m/z 599 [M + 1] <sup>+</sup>
5gD		m/z 555 [M + 1] <sup>+</sup>
5hD		m/z 569 [M + 1] <sup>+</sup>
5iA		m/z 486 [M + 1] <sup>+</sup>
5jD		m/z 486 [M + 1] <sup>+</sup>
5jDa		m/z 486 [M + 1] <sup>+</sup> ; RMN <sup>1</sup> H: (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ: 11,8 (s, 1H, NH), 9,5 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,59-8,54 (m, 2H), 8,06-7,99 (m, 1H), 7,11 (s a, 1H), 5,42-5,38 (m, 1H), 2,89 (s a, 3H), 1,61 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
5kD		m/z 514 [M + 1] <sup>+</sup>
5lA		m/z 529 [M + 1] <sup>+</sup>

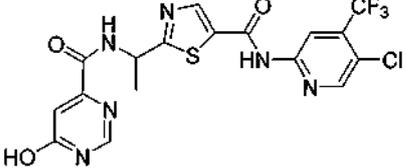
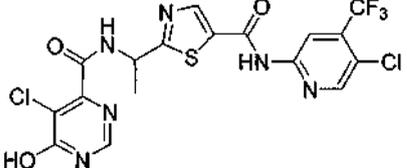
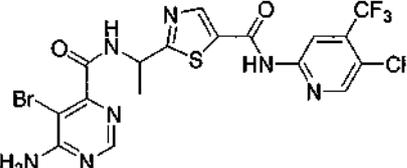
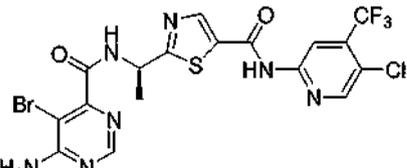
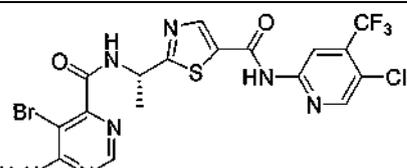
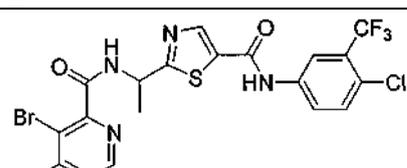
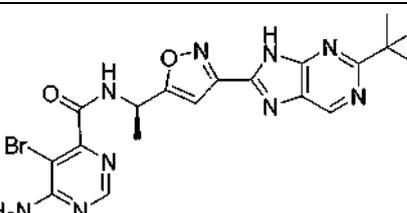
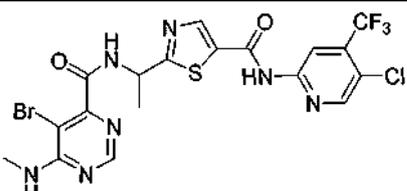
N.º	Estructura	Datos de caracterización
5ID		m/z 543 [M + 1] <sup>+</sup>
5mD		m/z 557 [M + 1] <sup>+</sup>
5nD		m/z 515 [M + 1] <sup>+</sup>
5oD		m/z 555 [M + 1] <sup>+</sup>
5qD		m/z 581 [M + 1] <sup>+</sup>
5pDa		m/z 569 [M + 1] <sup>+</sup>
5rD		m/z 595 [M + 1] <sup>+</sup>

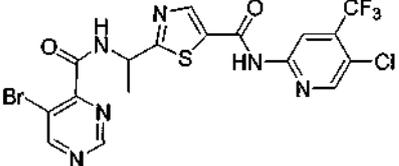
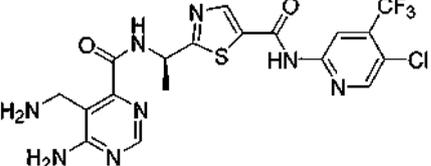
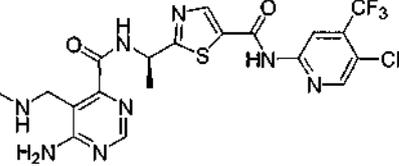
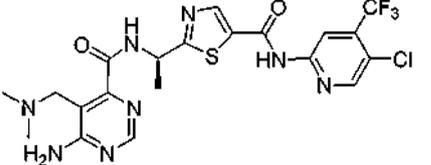
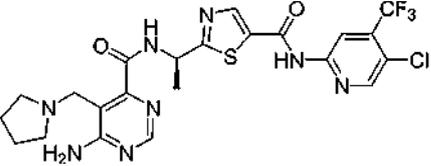
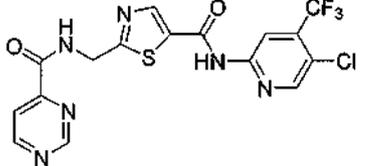
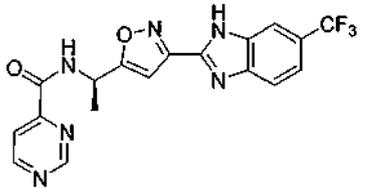
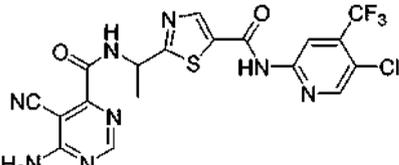
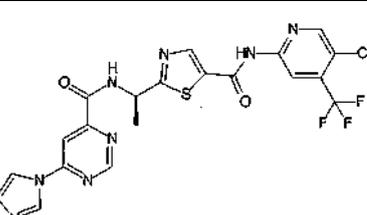
N.º	Estructura	Datos de caracterización
5sD		m/z 625 [M + 1] <sup>+</sup>
5tD		m/z 583 [M + 1] <sup>+</sup>
5uD		m/z 597 [M + 1] <sup>+</sup>
6aD		m/z 567 [M + 1] <sup>+</sup>
6bD		m/z 567 [M + 1] <sup>+</sup>
6cD		m/z 574 [M + 1] <sup>+</sup>
6dD		m/z 579 [M + 1] <sup>+</sup>

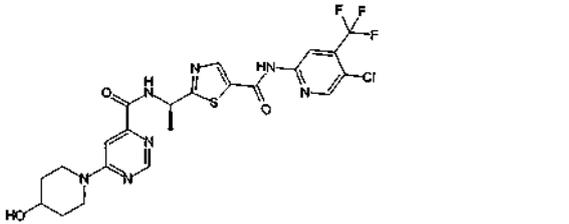
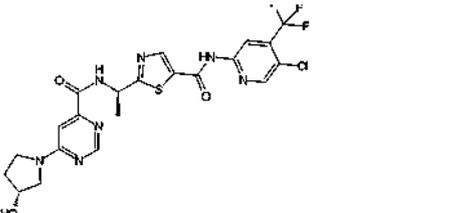
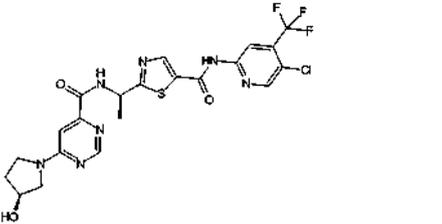
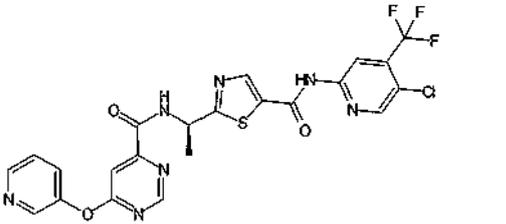
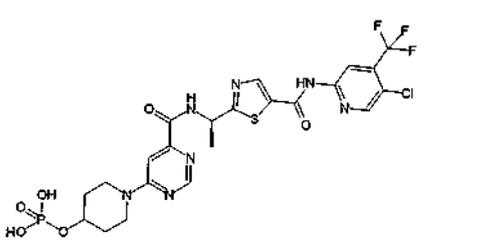
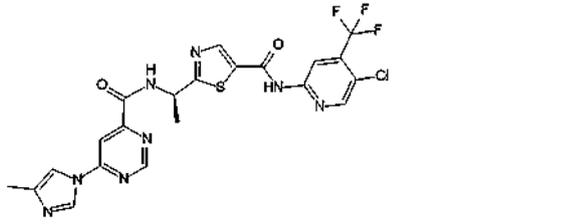
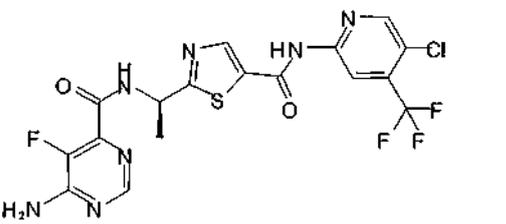
N.º	Estructura	Datos de caracterización
6eD		m/z 579 [M + 1] <sup>+</sup>
6fB		m/z 525 [M + 1] <sup>+</sup>
6gD		m/z 549 [M + 1] <sup>+</sup>
6hD		m/z 549 [M + 1] <sup>+</sup>
6iD		m/z 567 [M + 1] <sup>+</sup>
6jD		m/z 567 [M + 1] <sup>+</sup>
7aD		m/z 525 [M + 1] <sup>+</sup>
8aD		m/z 559 [M + 1] <sup>+</sup>

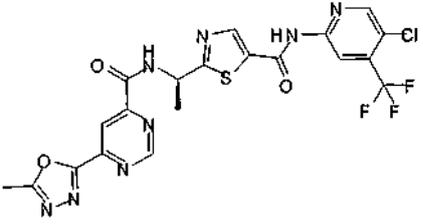
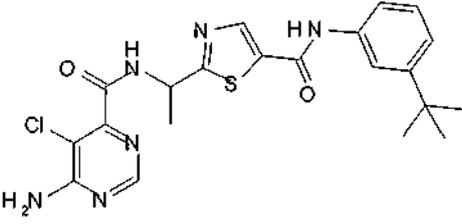
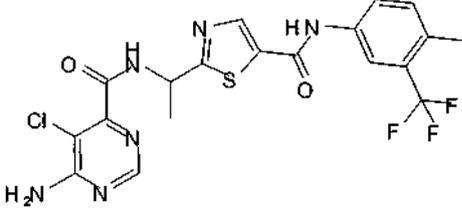
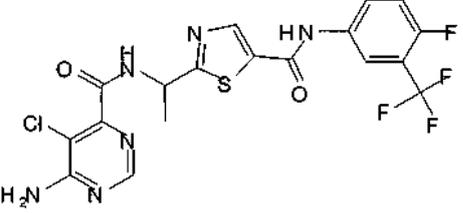
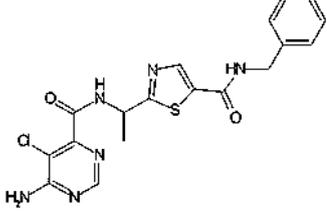
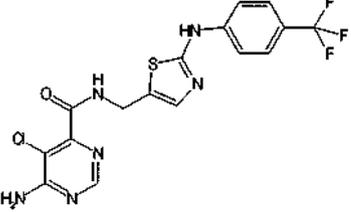
N.º	Estructura	Datos de caracterización
8bD		m/z 573 [M + 1] <sup>+</sup>
9A		m/z 544 [M + 1] <sup>+</sup> ; RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, Metanol-d <sub>4</sub> ): δ 9,20 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 4,85 (s, 2H);
9D		m/z 558 [M + 1] <sup>+</sup> ; RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 5,44 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 8,0 Hz, 3H).
10A		m/z 493 [M + 1] <sup>+</sup> ; RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ): δ 8,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 4,89 (d, J = 4,0 Hz).
10D		m/z 506 [M + 1] <sup>+</sup>
10Da		m/z 506 [M + 1] <sup>+</sup> ; RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ): δ 8,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 5,52 (c, J = 8,0 Hz), 1,74 (d, J = 8,0 Hz).
10Db		m/z 506 [M + 1] <sup>+</sup> ; RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ): δ 8,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 5,52 (c, J = 8,0 Hz), 1,74 (d, J = 8,0 Hz).
10E		m/z 505 [M + 1] <sup>+</sup> ; RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, Metanol-d <sub>4</sub> ): δ 8,44 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,50 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 7,4 Hz, 3H).
10F		m/z 505 [M + 1] <sup>+</sup> ; RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, Metanol-d <sub>4</sub> ): δ 8,47 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,51 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 7,4 Hz, 3H).

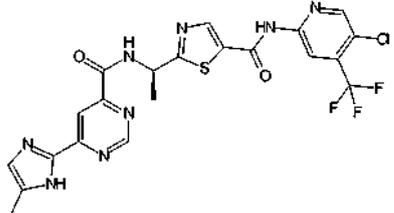
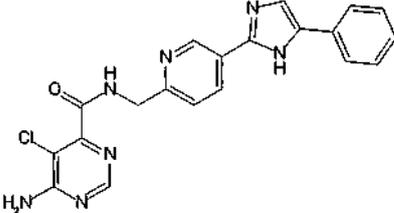
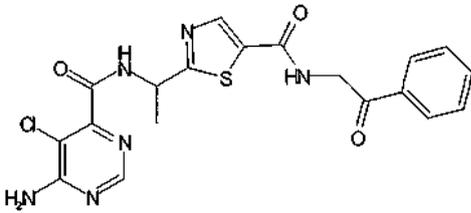
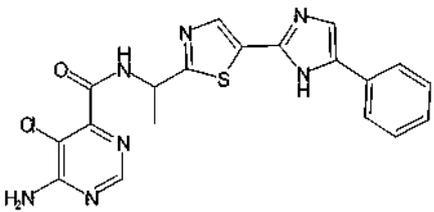
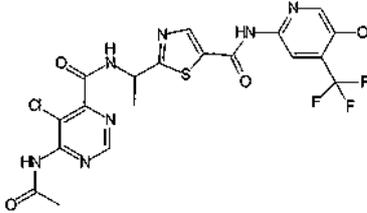
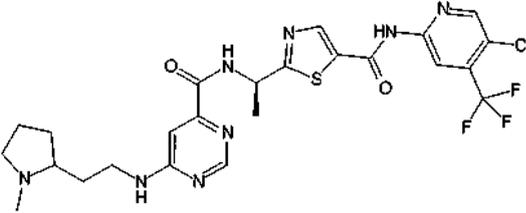
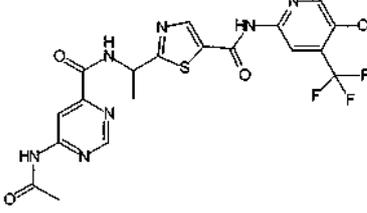
N.º	Estructura	Datos de caracterización
10Na		m/z 452 [M + 1] <sup>+</sup>
10O		m/z 442 [M + 1] <sup>+</sup>
10P		m/z 439 [M + 1] <sup>+</sup> ; RMN <sup>1</sup> H: (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ: 13,8 (s a, 1H, NH), 9,4 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,07 (s a, 1H, NH), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 5,44 (m, 1H), 1,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,26 (s a, 2H), 0,90 (s a, 2H).
11D		m/z 472 [M + 1] <sup>+</sup>
11Da		m/z 472 [M + 1] <sup>+</sup> RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,58 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 5,16 (s a, 1H), 1,79 (d, J = 7,4 Hz, 3H).
12aDa		m/z 540 [M + 1] <sup>+</sup>
12bDa		m/z 556 [M + 1] <sup>+</sup>
12cDa		m/z 538 [M + 1] <sup>+</sup>

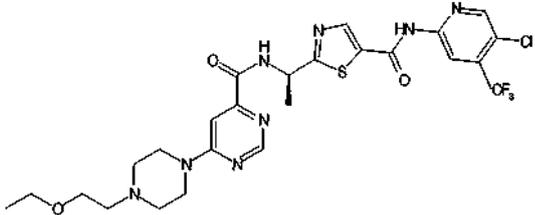
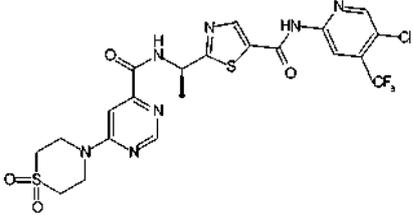
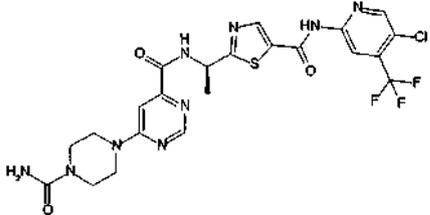
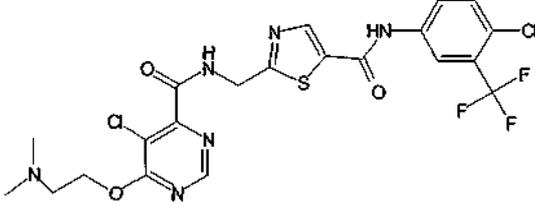
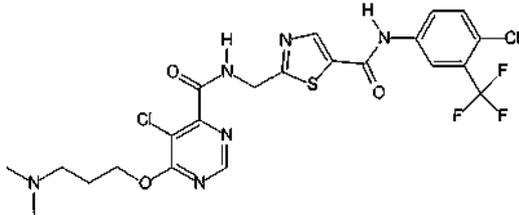
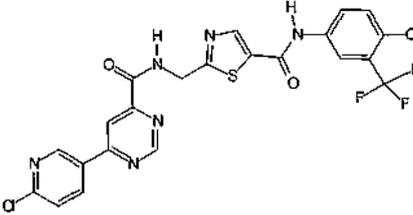
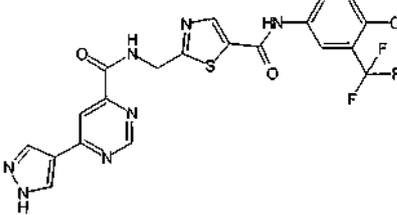
N.º	Estructura	Datos de caracterización
13aD		m/z 473 [M + 1] <sup>+</sup>
13bD		m/z 507 [M + 1] <sup>+</sup>
14aD		m/z 552 [M + 1] <sup>+</sup>
14aDa		m/z 552 [M + 1] <sup>+</sup> ; RMN <sup>1</sup> H: (DMSO-d <sub>6</sub> , 200 MHz) δ: 11,76 (s, 1H), 9,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 1,60 (d, J = 7,4 Hz, 3H).
14aDb		m/z 552 [M + 1] <sup>+</sup>
14aE		m/z 551 [M + 1] <sup>+</sup>
14aO		m/z 486 [[M <sup>+</sup> + 1]; RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 5 9,34 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,35 (s, 2H, NH), 7,04 (s, 1H), 5,43-5,33 (m, 1H), 1,57 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H).
14bD		m/z 565 [M + 1]; RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,64 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 5,51 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H) 1,74 (d, J = 8,0 Hz, 3H).

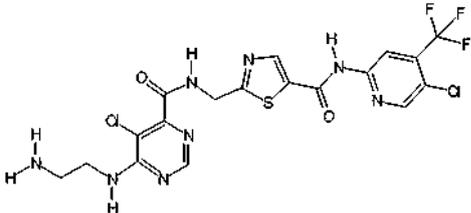
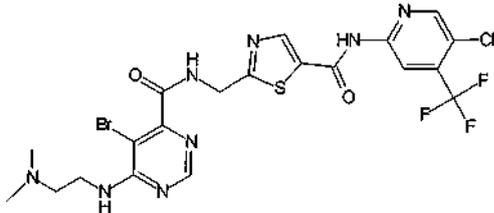
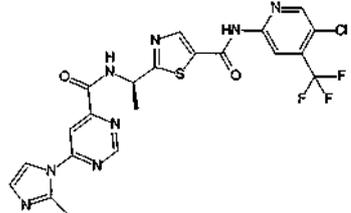
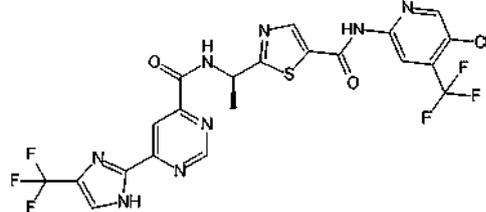
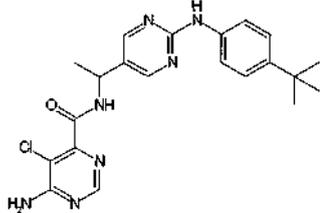
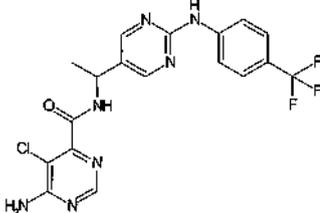
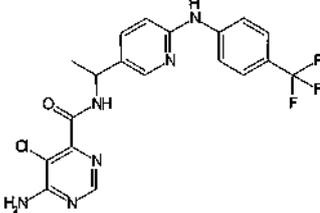
N.º	Estructura	Datos de caracterización
14cD		<p>m/z 537 [M + 1]; RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ: 11,79 (s, 1H), 9,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 5,45-5,38 (m, 1H), 1,63 (d, J = 7,1 Hz, 3H).</p>
15aDa		<p>m/z 502 [M + 1]<sup>+</sup></p>
15bDa		<p>m/z 516 [M + 1]<sup>+</sup></p>
15cDa		<p>m/z 530 [M + 1]<sup>+</sup></p>
15dDa		<p>m/z 556 [M + 1]<sup>+</sup></p>
16D		<p>m/z 443 [M + 1]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,9 (s, 1H), 10,19 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 6,5 Hz, 2H).</p>
16Na		<p>m/z 403 [M + 1]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,48 (m, 1H), 1,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H).</p>
17D		<p>m/z 497 [M + 1]<sup>+</sup></p>
18aDa		<p>m/z 523 [M + 1]<sup>+</sup></p>

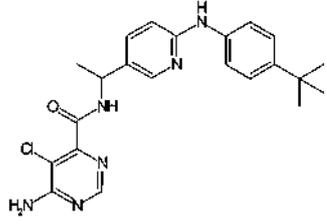
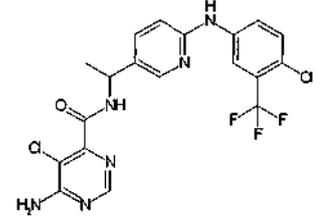
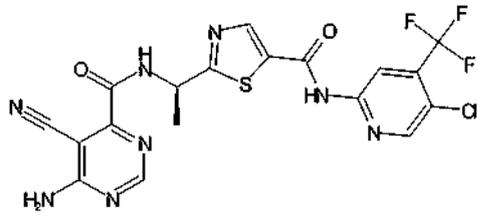
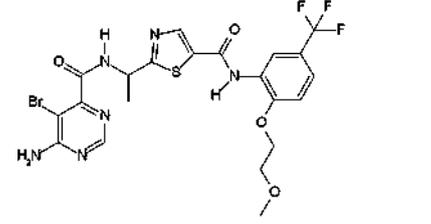
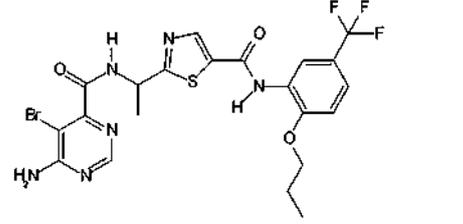
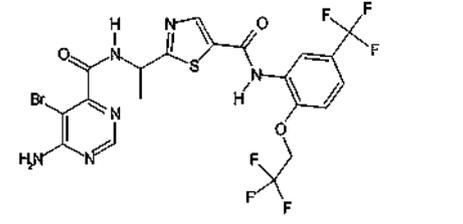
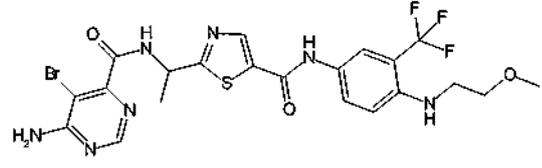
N.º	Estructura	Datos de caracterización
5vDa		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,74 (s, 1 H), 9,49 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 5,42 (quin, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1 H), 4,79 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1 H), 4,08 (s a, 1 H), 3,78 (td, <i>J</i> = 4,0, 8,1 Hz, 1 H), 3,37 (dd, <i>J</i> = 3,3, 9,3 Hz, 2 H), 1,86 - 1,75 (m, 2 H), 1,66 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,43 - 1,31 (m, 2 H); m/z 556 [M + 1] <sup>+</sup>
5wDa		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,75 (s, 1 H), 9,49 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,06 - 6,93 (m, 1 H), 5,42 (quin, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1 H), 5,14 - 4,98 (m, 1 H), 4,51 - 4,32 (m, 1 H), 3,78 - 3,44 (m, 3 H), 2,16 - 1,84 (m, 2 H), 1,66 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H); m/z 542 [M + 1] <sup>+</sup>
5xDa		m/z 542 [M + 1] <sup>+</sup>
18jDa		m/z 550 [M + 1] <sup>+</sup>
21		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,75 (s, 1 H), 9,54 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,39 (s a, 1 H), 5,43 (quin, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 4,44 (dd, <i>J</i> = 3,5, 7,6 Hz, 1 H), 3,98 (s a, 2 H), 3,60 (s a, 2 H), 1,93 (s a, 2 H), 1,73 - 1,57 (m, 5 H); m/z 636 [M + 1] <sup>+</sup>
18cDa		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,76 (s, 1 H), 9,86 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 5,49 (quin, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 1,70 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H); m/z 537 [M + 1] <sup>+</sup>
20aDa		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,76 (s, 1 H), 9,48 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,25 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1 H), 7,64 (s a, 2 H), 5,37 (quin, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 1,62 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H); m/z 490 [M + 1] <sup>+</sup>

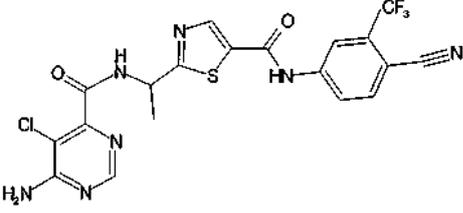
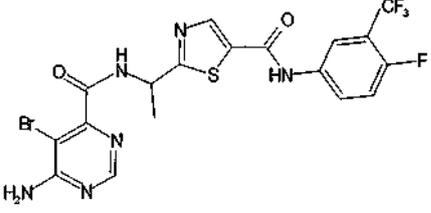
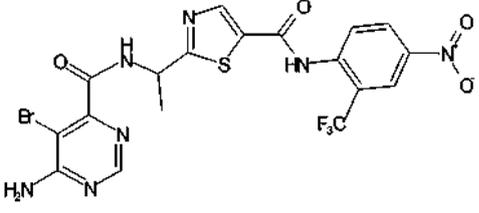
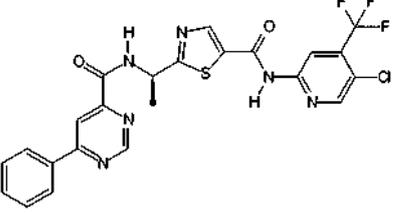
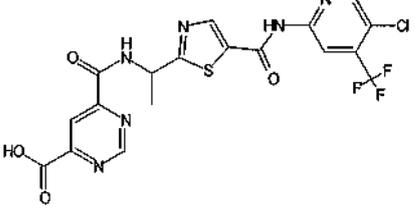
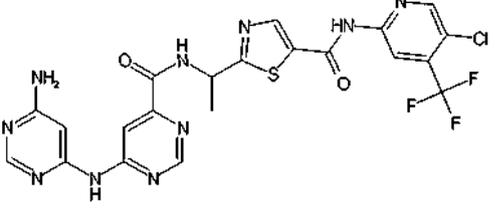
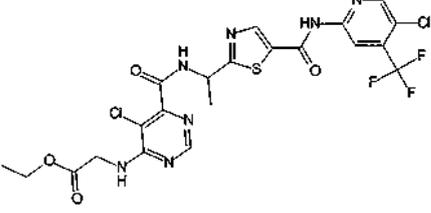
N.º	Estructura	Datos de caracterización
22		<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,76 (s, 1 H), 10,02 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,55 (s, 2 H), 5,51 (quin, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H); m/z 539 [M + 1]<sup>+</sup></p>
10MM		<p>m/z 459 [M + 1]<sup>+</sup></p>
10G		<p>m/z 485 [M + 1]<sup>+</sup></p>
10K		<p>m/z 489 [M + 1]<sup>+</sup></p>
10NN		<p>m/z 417 [M + 1]<sup>+</sup></p>
10V		<p>m/z 429 [M + 1]<sup>+</sup></p>

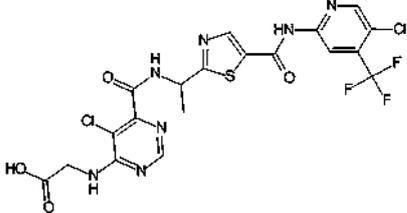
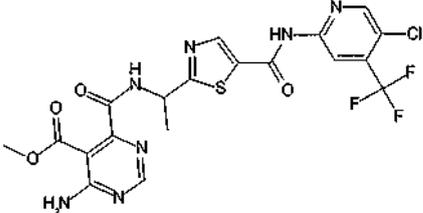
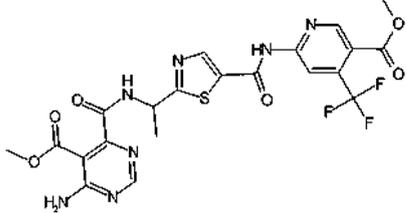
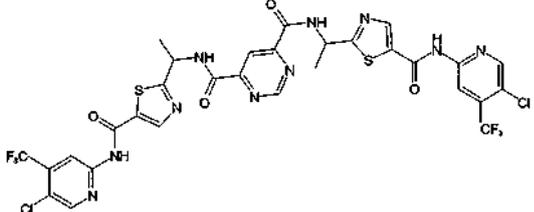
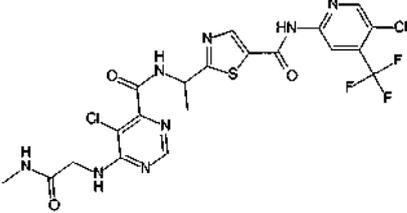
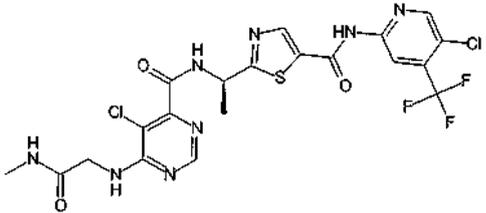
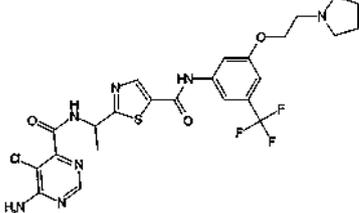
N.º	Estructura	Datos de caracterización
33aDa		m/z 537 [M + 1] <sup>+</sup>
10FF		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,30 - 9,39 (m, 1H), 9,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,86 - 7,93 (m, 2H), 7,56 - 7,62 (m, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H); m/z = 406 [M + 1] <sup>+</sup>
23.5		RMN <sup>1</sup> H (MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 1H), 7,52 - 7,60 (m, 2H), 5,46 - 5,56 (m, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H); m/z = 445 [M + 1] <sup>+</sup>
23		RMN <sup>1</sup> H (MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,43 (s a, 1H), 8,36 (s a, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,76 - 7,82 (m, 2H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 1H), 5,54 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 2,66 (s a, 1H), 1,77 (d, J = 7,1 Hz, 3H); m/z = 425 [M + 1] <sup>+</sup>
35		m/z 549 [M + 1] <sup>+</sup>
5tDa		m/z 584 [M + 1] <sup>+</sup>
36		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOD) δ = 8,93 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 5,55 (c, J = 6,9 Hz, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 1,76 (d, J = 7,1 Hz, 2 H); m/z 472 [M + 1 - Ac] <sup>+</sup>

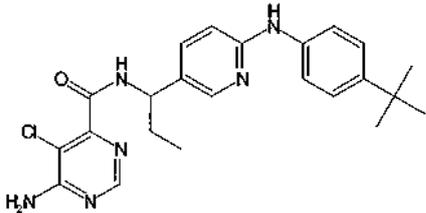
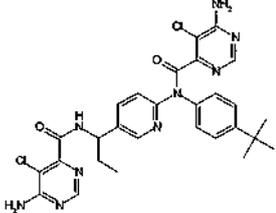
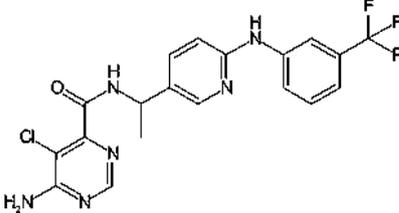
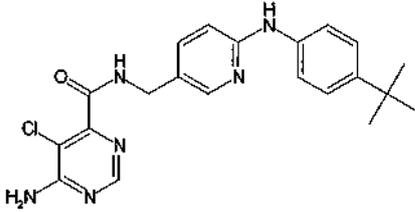
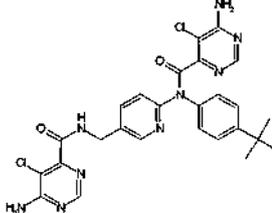
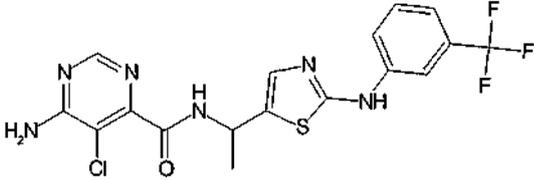
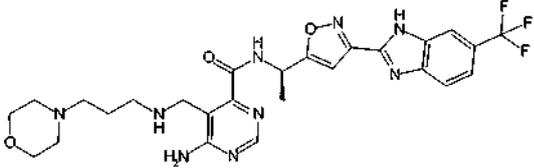
N.º	Estructura	Datos de caracterización
5yDa		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11,74 (s, 1 H), 9,50 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,74 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 5,41 (m, 1 H), 3,76 - 3,62 (m, 4 H), 3,50 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,42 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,36-3,30 (m, 4 H), 1,66 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H); m/z 614 [M + 1] <sup>+</sup>
5zDa		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11,75 (s, 1 H), 9,58 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,74 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 5,48 - 5,39 (m, 1 H), 4,18 (s a, 4 H), 3,21 (s a, 4 H), 1,67 (d, 3H); m/z 591 [M + 1] <sup>+</sup>
5aaDa		m/z 584 [M + 1] <sup>+</sup>
3bB		m/z 564 [M + 1] <sup>+</sup>
3bC		m/z 578 [M + 1] <sup>+</sup>
4dB		m/z 554 [M + 1] <sup>+</sup>
4cB		m/z 508 [M + 1] <sup>+</sup>

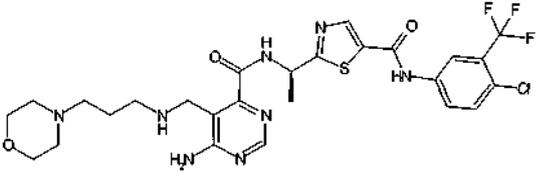
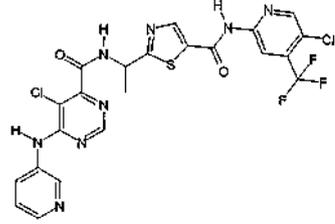
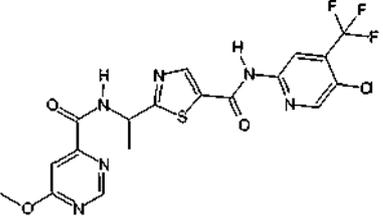
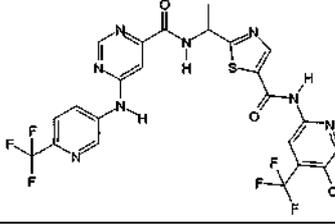
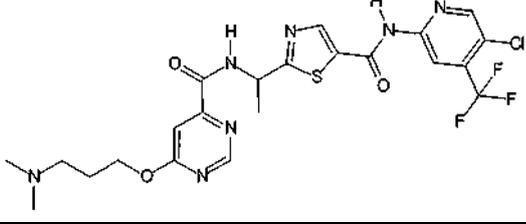
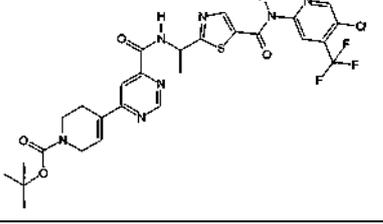
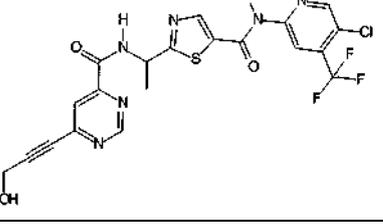
N.º	Estructura	Datos de caracterización
1rA		m/z 536 [M + 1] <sup>+</sup>
14dA		m/z 608 [M + 1] <sup>+</sup>
18dDa		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11,76 (s, 1 H), 9,91 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,76 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 5,54 - 5,44 (m, 1 H), 2,69 (s, 3 H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3 H); m/z 537 [M + 1] <sup>+</sup>
33bDa		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 14,11 (s, 1 H), 11,76 (s, 1 H), 9,90 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,76 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 5,63 - 5,41 (m, 1 H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3 H); m/z 591 [M + 1] <sup>+</sup>
10GG		m/z: 426 [M + 1] <sup>+</sup>
10Z		m/z: 438 [M + 1] <sup>+</sup>
10X		m/z: 437 [M + 1] <sup>+</sup>

N.º	Estructura	Datos de caracterización
10Y		m/z: 425 [M + 1] <sup>+</sup>
10HH		m/z: 471 [M + 1] <sup>+</sup>
17Da		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,68 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 - 8,59 (m, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 5,97 (s a, 2H), 5,55 - 5,65 (m, 1H), 1,80 (d, J = 6,95 Hz, 3H); LCMS: m/z: 497 [M + 1] <sup>+</sup>
14aOO		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,79 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (d, J = 3,41 Hz, 2H), 7,35 (ddd, J = 0,76, 2,18, 8,56 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 5,96 (s a, 2H), 5,51 - 5,62 (m, 1H), 4,59 (dt, J = 2,04, 6,79 Hz, 2H), 4,31 (t, J = 4,42 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,78 (d, 3H)
14aPP		LCMS: m/z: 573 [M + 1] <sup>+</sup>
14aQQ		LCMS: m/z: 614 [M + 1] <sup>+</sup>
14aRR		LCMS: m/z: 589 [M + 1] <sup>+</sup>

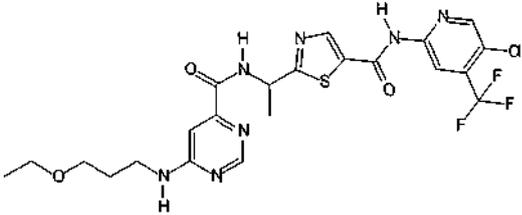
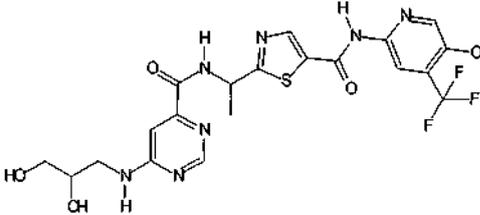
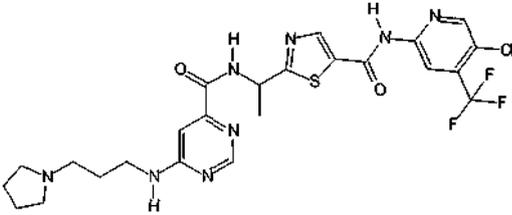
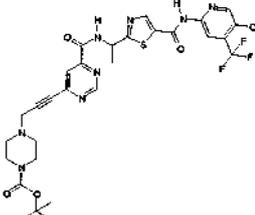
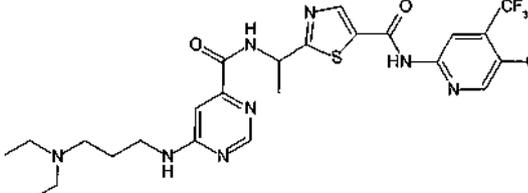
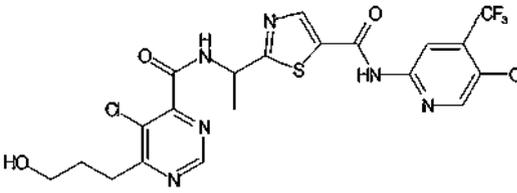
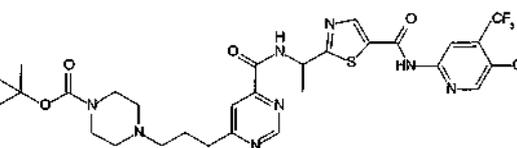
N.º	Estructura	Datos de caracterización
10SS		LCMS: m/z: 496 [M + 1] <sup>+</sup>
14aK		LCMS: m/z: 534 [M + 1] <sup>+</sup>
14aTT		LCMS: m/z: 559 [M + 1] <sup>+</sup>
4uDa		LCMS: m/z: 533 [M + 1] <sup>+</sup>
25aD		m/z 501 [M + 1] <sup>+</sup>
6kD		m/z 565 [M + 1] <sup>+</sup>
29b		m/z 592 [M + 1] <sup>+</sup>

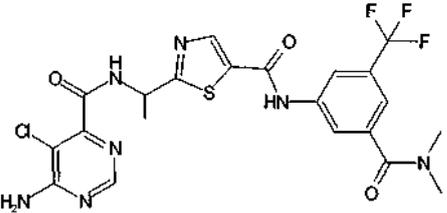
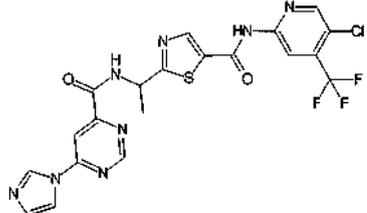
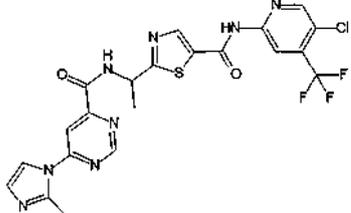
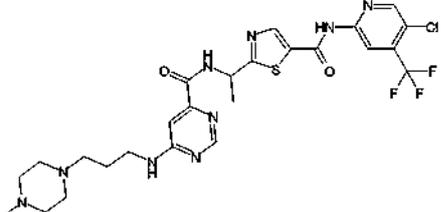
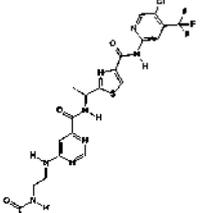
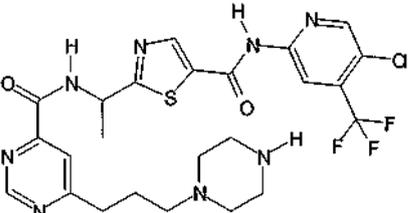
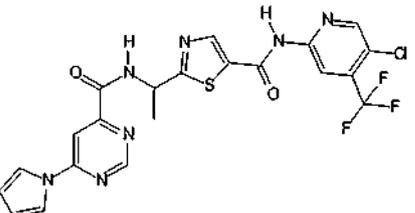
N.º	Estructura	Datos de caracterización
29a		m/z 564 [M + 1] <sup>+</sup>
24a		m/z 530 [M + 1] <sup>+</sup>
24b		m/z 554 [M + 1] <sup>+</sup>
37		m/z 833 [M + 1] <sup>+</sup>
1tD		m/z 577 [M + 1] <sup>+</sup>
1tDa		m/z 577 [M + 1] <sup>+</sup>
10LL		m/z 584 [M + 1] <sup>+</sup>

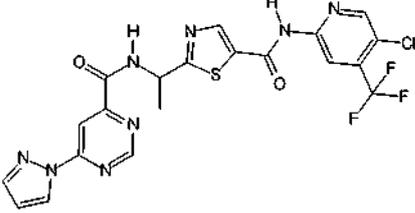
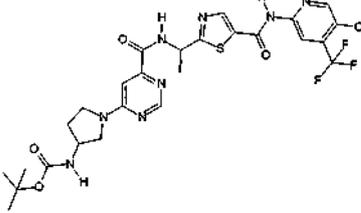
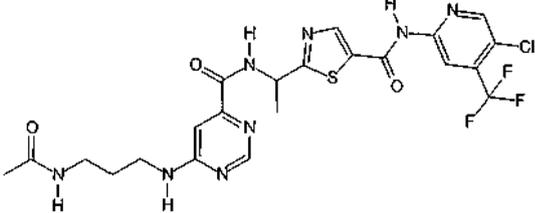
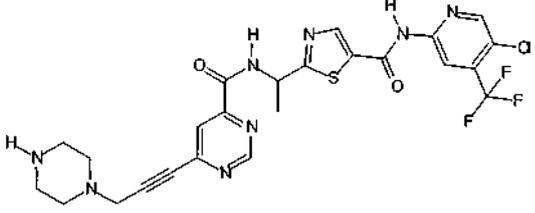
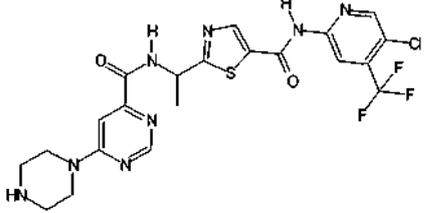
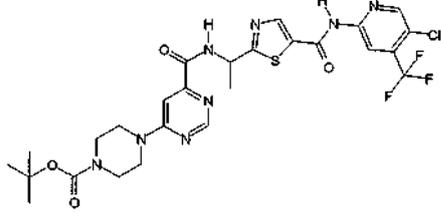
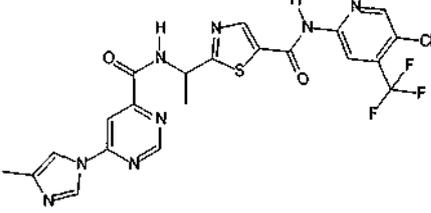
N.º	Estructura	Datos de caracterización
10EE		m/z 439 [M + 1] <sup>+</sup>
10EEa		m/z 594 [M + 1] <sup>+</sup>
10II		m/z 437 [M + 1] <sup>+</sup>
10DD		m/z 411 [M + 1] <sup>+</sup>
10DDa		m/z 566 [M + 1] <sup>+</sup>
10W		m/z 443 [M + 1] <sup>+</sup>
15eNa		m/z 574 [M + 1] <sup>+</sup>

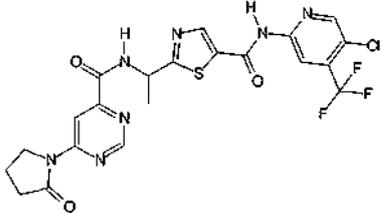
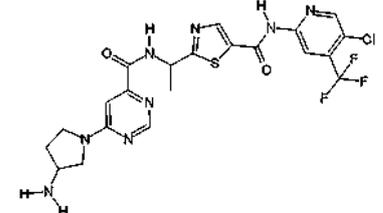
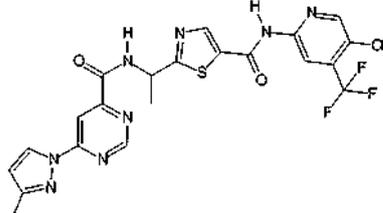
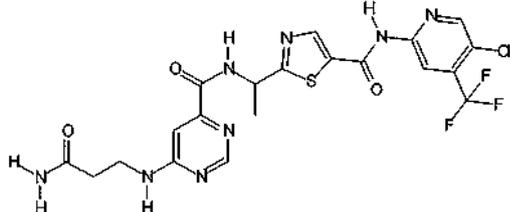
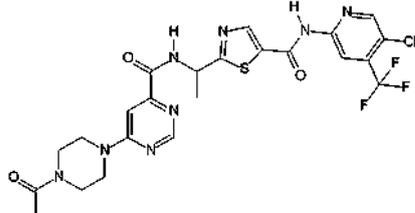
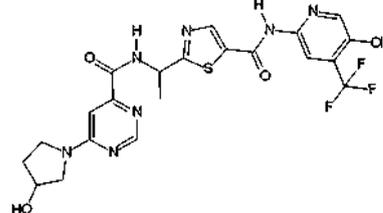
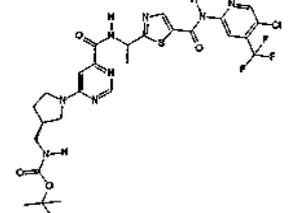
N.º	Estructura	Datos de caracterización
15eDa		m/z 628 [M + 1] <sup>+</sup>
2eD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,85 (s, 1H), 9,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,86 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 8,58 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,4 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 1,67 (d, J = 6,0 Hz, 3H); m/z 582,7 [M + 1] <sup>+</sup>
18iD		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD, 200 MHz): δ 8,95 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,46 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,55- 5,45 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,77 (d, J = 6,0 Hz, 3H); m/z 486,8 [M + 1] <sup>+</sup>
6iD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,78 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 9,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,76 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 8,58 (s, 2H), 7,92 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,45- 5,43 (m, 1H), 1,72 (d, J = 6,0 Hz, 3H); m/z 616,5 [M + 1] <sup>+</sup>
18kD		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD, 500 MHz): δ 8,82 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,55- 5,51 (m, 1H), 4,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,04- 2,01 (m, 2H), 1,76 (d, J = 6,0 Hz, 3H); m/z 557,7 [M + 1] <sup>+</sup>
4zD		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz): δ 9,18 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,5 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,02 (s a, 1H), 5,63- 5,61 (m, 1H), 4,20 (s a, 2H), 3,68-3,65 (m, 2H), 2,65- 2,62 (m, 2H), 1,82 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,55 (s, 9H); m/z 637,8 [M + 1] <sup>+</sup>
8eD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,78 (s, 1H), 9,82 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 5,63- 5,61 (m, 1H), 5,49- 5,42 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 1,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H); m/z 510,7 [M + 1] <sup>+</sup>

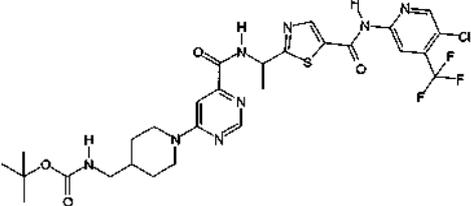
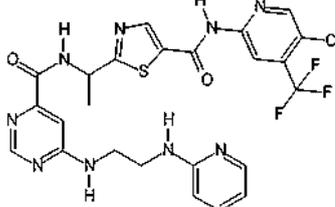
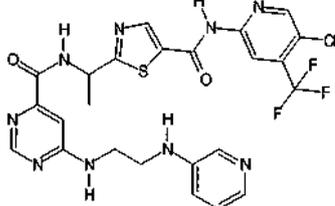
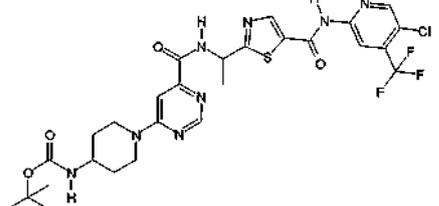
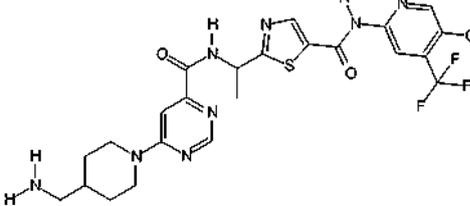
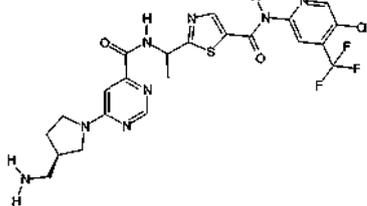
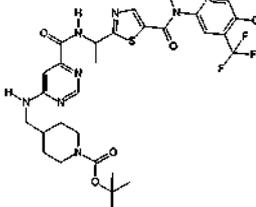
N.º	Estructura	Datos de caracterización
18ID		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD, 500 MHz): δ 8,82 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,59- 5,56 (m, 1H), 4,60 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,39 (s, 6H), 1,76 (d, J = 6,0 Hz, 3H); m/z 543,9 [M + 1] <sup>+</sup>
8dD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 11,76 (s, 1H), 9,84 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 5,45- 5,41 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,54- 3,51 (m, 2H), 2,62- 2,59 (m, 2H), 1,78- 1,74 (m, 2H), 1,62 (d, J = 7,0 Hz, 3H); m/z 538,8 [M + 1] <sup>+</sup>
10XX		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD, 500 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,48-5,41 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 2,49-2,45 (m, 4H), 1,77 (d, J = 7,0 Hz, 3H); m/z 569,9 [M + 1] <sup>+</sup> .
10WW		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD, 500 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,48- 5,41 (m, 1H), 3,85-3,60 (m, 6H), 3,55-3,40 (m, 2H), 1,77 (d, J = 7,5 Hz, 3H); m/z 583,7 [M + 1] <sup>+</sup> .
5bbD		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD, 500 MHz): δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,52-5,51 (m, 1H), 4,16 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,46- 3,35 (m, 2H), 2,15- 2,12 (m, 2H), 1,77 (d, J = 6,8 Hz, 3H); m/z 579,7 [M + 1] <sup>+</sup>
8fD		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz): δ 9,20 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 5,61- 5,58 (m, 1H), 3,77- 3,36 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 2,62 (s, 4H), 1,81 (d, J = 7,0 Hz, 3H); m/z 579,9 [M + 1] <sup>+</sup>
27fD		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> + D <sub>2</sub> O, 200 MHz): δ 9,12 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,63- 5,61 (m, 1H), 3,88 (s, 4H), 2,99- 2,97 (m, 2H), 2,75- 2,72 (s, 5H), 2,15- 2,12 (m, 3H), 1,81 (d, J = 7,0 Hz, 3H); m/z 583,6 [M + 1] <sup>+</sup>

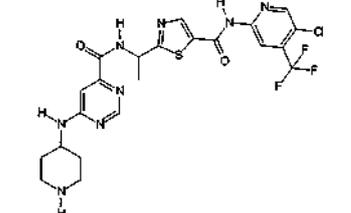
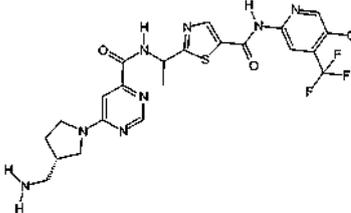
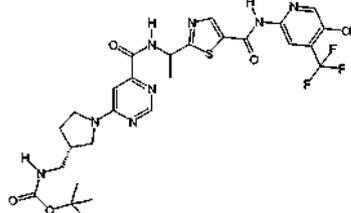
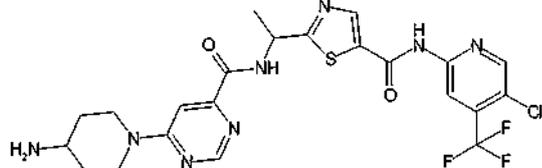
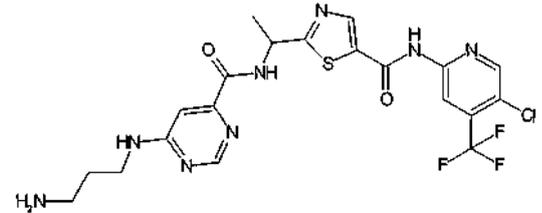
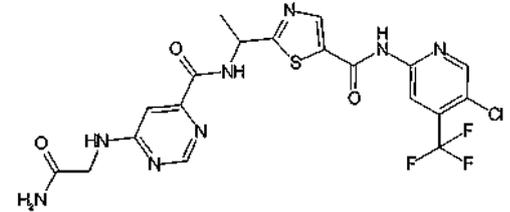
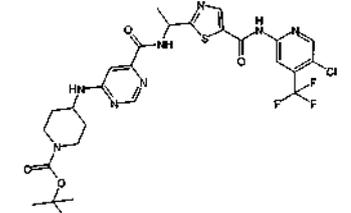
N.º	Estructura	Datos de caracterización
5ccD		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 11,74 (s, 1 H), 9,43 (d, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,53 (s a, 1 H), 7,97-7,47 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 5,73-5,14 (m, 1 H), 3,45-3,36 (m, 6 H), 1,80-1,71 (m, 2 H), 1,65 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,10 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); m/z 558 [M + 1] <sup>+</sup>
5ddD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,72 (s, 1H), 9,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,40-5,37 (m, 1H), 4,85 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,62-3,60 (m, 3H), 1,64 (d, J = 7,0 Hz, 3H); m/z 545,6 [M + 1] <sup>+</sup>
5eeD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,76 (s, 1H), 9,39 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,39-5,35 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 4H), 2,45-2,41 (m, 4H), 1,73-1,65 (m, 9H); m/z 582,7 [M + 1] <sup>+</sup>
8gD		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz): δ 9,20 (s, 1H), 8,63-8,55 (s, 1H), 8,57 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 5,65-5,58 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,50 (s a, 4H), 2,61 (s a, 4H), 1,82 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H); m/z 678,5 [M + 1] <sup>+</sup>
5ffD		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD, 200 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,52-5,49 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 2H), 2,78-2,60 (m, 6H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,76 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 6H); m/z 584,9 [M + 1] <sup>+</sup>
27eD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 200 MHz): δ 11,78 (s, 1H), 9,75 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 5,42-5,39 (m, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 2H), 2,98 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,62 (d, J = 8,0 Hz, 3H); m/z 548,8 [M + 1] <sup>+</sup>
27gD		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,64 (s a, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 5,65-5,58 (m, 1H), 3,39 (s a, 4H), 2,93 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,38 (s a, 6H), 2,01 (s a, 2H), 1,82 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H); m/z 682,9 [M + 1] <sup>+</sup>

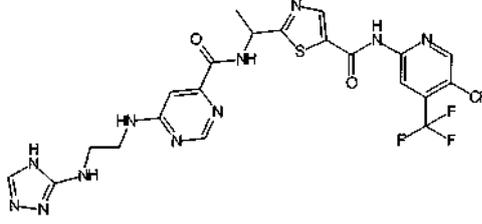
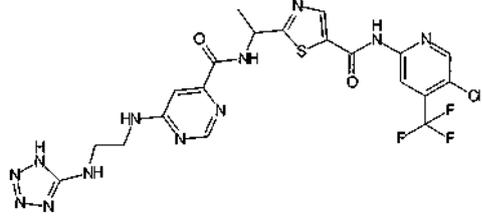
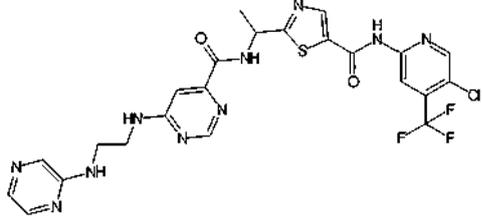
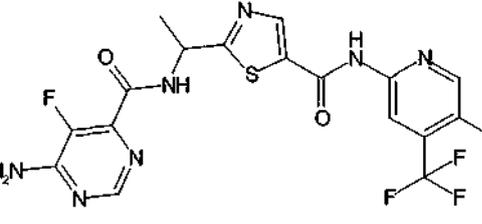
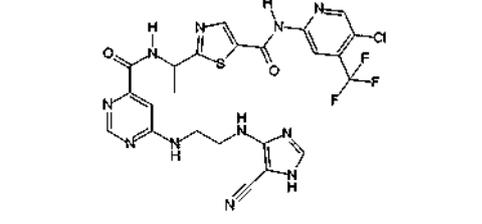
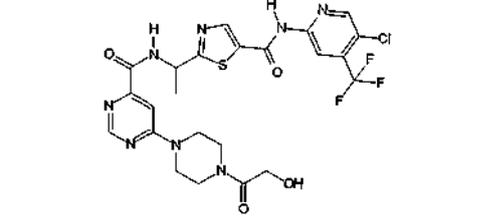
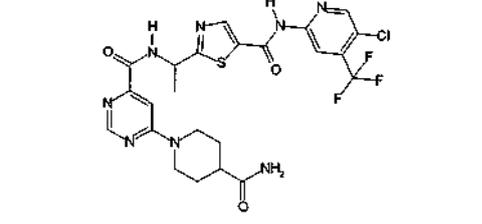
N.º	Estructura	Datos de caracterización
10VV		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD, 500 MHz): δ 8,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,40-5,38 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,80 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); m/z 542 [M + 1] <sup>+</sup>
18aD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 200 MHz): δ 11,78 (s, 1H), 9,78 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,76 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,45- 5,43 (m, 1H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H); m/z 523,1 [M + 1] <sup>+</sup>
18dD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,73 (s, 1H), 9,89 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,50- 5,47 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,70 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H); m/z 536,9 [M + 1] <sup>+</sup>
5ggD		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD, 200 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,52- 5,51 (m, 1H), 3,59- 3,31 (m, 3H), 2,65- 2,4 (m, 9H), 2,29 (s, 3H), 1,77 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 3H); m/z 611,6 [M + 1] <sup>+</sup>
5hhD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,78 (s, 1H), 9,46 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,58 (s a, 2H), 7,95 (s a, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,43- 5,38 (m, 1H), 3,45 (s a, 2H), 3,12 (s a, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,65 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); m/z 556,8 [M + 1] <sup>+</sup>
27hD		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz): δ 9,14 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,62-8,61 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 5,60-5,59 (m, 1H), 3,57-3,47 (m, 8H), 3,18-10 (m, 2H), 2,98-2,97 (m, 2H), 2,26-2,25 (m, 2H), 1,79 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); m/z 582,8 [M + 1] <sup>+</sup>
18eD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,71 (s, 1H), 9,76 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,75- 8,73 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 6,41 (s, 2H), 5,49-5,47 (m, 1H), 1,69 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); m/z 521,8 [M + 1] <sup>+</sup>

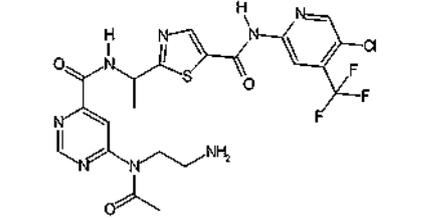
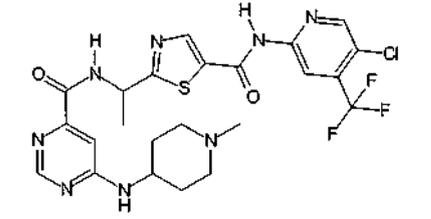
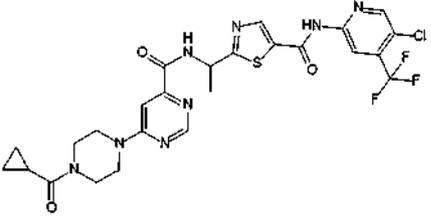
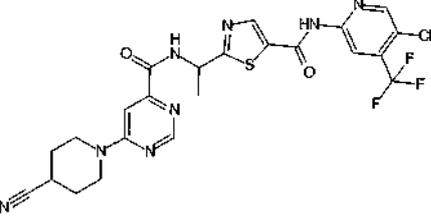
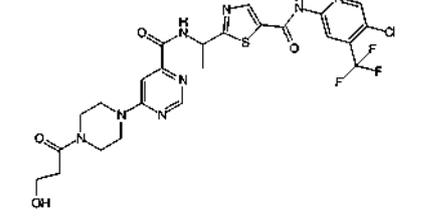
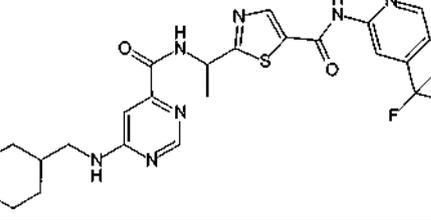
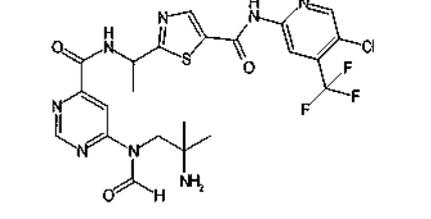
N.º	Estructura	Datos de caracterización
18fD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,72 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,75-8,73 (m, 3H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,50-5,49 (m, 1H), 1,69 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 522,8 [M + 1] <sup>+</sup>
5jjD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,70 (s, 1H), 9,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,97 (d, N-H), 5,43-5,42 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,79-3,29 (m, 4H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,65 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H); m/z 640,7 [M + 1] <sup>+</sup>
5iiD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,73 (s, 1H), 9,41 (s a, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,81 (s a, 2H), 7,1 (s, 1H), 5,42- 5,39 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 2H), 3,19- 3,12 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H); m/z 570,9 [M + 1] <sup>+</sup>
8hD		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz): δ 9,70 (s a, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,63-8,57 (m, 3H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 5,62-5,61 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,31-3,26 (m, 4H), 2,90-2,89 (m, 4H), 1,80 (d, J = 6,5 Hz, 3H); m/z 578,7 [M + 1] <sup>+</sup>
19iID		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 200 MHz): δ 11,73 (s, 1H), 9,52 (d, N-H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,44-5,36 (m, 1H), 3,78-3,58 (m, 4H), 3,54-3,35 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,67 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 582,8 [M + 1] <sup>+</sup>
5iID		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz): δ 8,63-8,58 (m, 3H), 8,43 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,63-5,52 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 4H), 3,60-3,46 (m, 4H), 1,78 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H); m/z 640,7 [M + 1] <sup>+</sup>
18cD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 200 MHz): δ 11,78 (s, 1H), 9,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,78 (t, J = 12,5 Hz, 3H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,45- 5,43 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,68 (d, J = 7,5 Hz, 3H); m/z 536,8 [M + 1] <sup>+</sup>

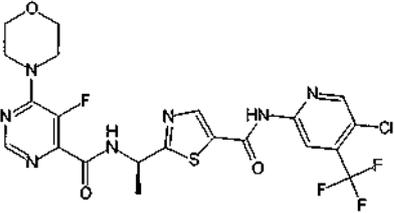
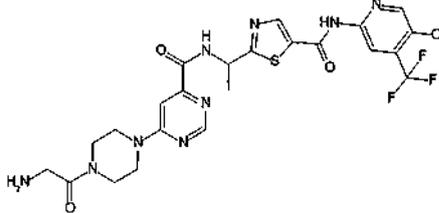
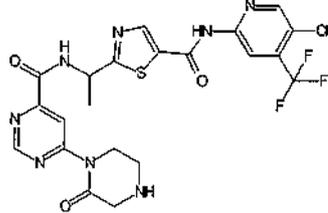
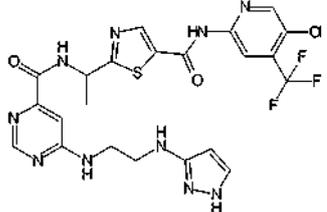
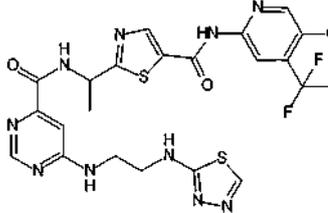
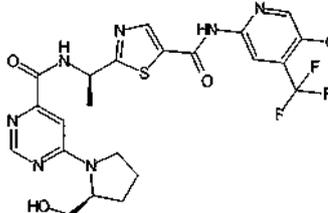
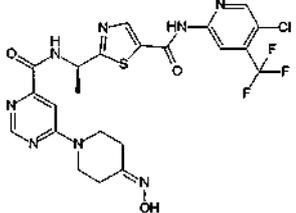
N.º	Estructura	Datos de caracterización
18gD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 11,72 (s, 1H), 9,71 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 5,46-5,45 (m, 1H), 4,01 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,64 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,10 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,68 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 539,7 [M + 1] <sup>+</sup>
19jjD		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD, 500 MHz): δ 8,64 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,56-5,52 (m, 1H), 4,10-4,08 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,86-3,66 (m, 3H), 2,64-2,44 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,77 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> 540,7 [M + 1] <sup>+</sup>
18hD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 11,74 (s, 1H), 9,85 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 6,53 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5,52-5,46 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,68 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 536,7 [M + 1] <sup>+</sup>
5ttD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 11,71 (s, 1H), 9,40 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,32 (s a, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,82 (s a, 1H), 5,42-5,36 (m, 1H), 3,62-3,48 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 2H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 542,7 [M + 1] <sup>+</sup>
26aD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 200 MHz): δ 11,73 (s, 1H), 9,52 (d, N-H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,44-5,36 (m, 1H), 3,78-3,58 (m, 4H), 3,54-3,35 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> 582,8 [M + 1] <sup>+</sup>
5ssD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 11,71 (s, 1H), 9,45 (d, N-H), 8,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,01 (s, 0,5H) 6,96 (s, 0,5H), 5,42-5,39 (m, 1H), 5,06 (s, 0,5H), 4,99 (s, 0,5H), 4,43 (s, 0,5H), 4,37 (s, 0,5H), 3,68-3,50 (m, 3H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,65 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> 541,7 [M + 1] <sup>+</sup>
5mmD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 11,70 (s, 1H), 9,45 (d, N-H), 8,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,00 (s, 1H) 6,97 (s, 1H), 5,42-5,39 (m, 1H), 3,65-2,99 (m, 6H), 2,45-2,09 (m, 3H), 1,65 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,36 (s, 9H); <i>m/z</i> 654,8 [M + 1] <sup>+</sup>

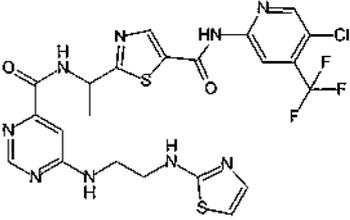
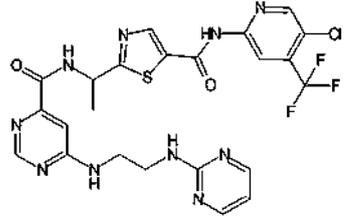
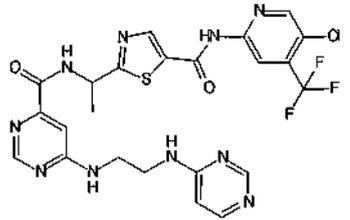
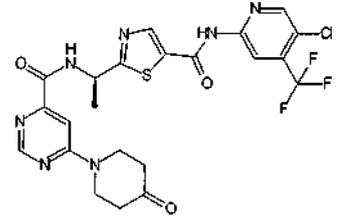
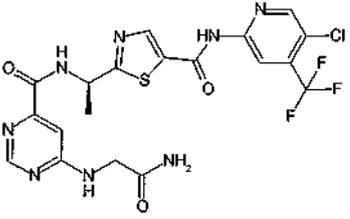
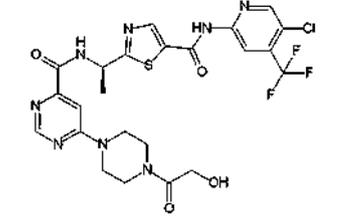
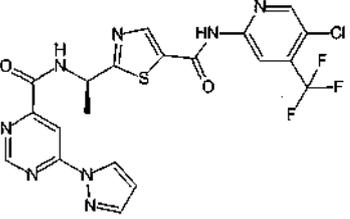
N.º	Estructura	Datos de caracterización
5nnD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 200 MHz): δ 11,71 (s, 1H), 9,45 (d, N-H), 8,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,95 (t, N-H), 5,42-5,39 (m, 1H), 4,45-4,39 (m, 2H), 3,13-2,84 (m, 4H), 1,92-0,9 (m, 4H), 1,65 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,36 (s, 9H); m/z 668,8 [M + 1] <sup>+</sup>
28a		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 200 MHz): δ 11,74 (s, 1H), 9,45 (d, N-H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56-8,53 (m, 2H), 7,97-7,95 (m, 2H), 7,36 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,61-6,43 (m, 3H), 5,37-5,35 (m, 1H), 3,49-3,23 (m, 4H), 1,65 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 591,8 [M + 1] <sup>+</sup>
28b		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 200 MHz): δ 11,70 (s, 1H), 9,39 (s, N-H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56-8,53 (m, 2H), 8,00-7,75 (m, 3H), 7,11-6,97 (m, 3H), 5,91 (s, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,51-3,28 (m, 4H), 1,65 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 591,8 [M + 1] <sup>+</sup>
5ooD		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD, 500 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,55-5,51 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,20-3,15 (m, 2H), 1,98-1,96 (m, 2H), 1,76 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,37-1,30 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); m/z 654,7 [M + 1] <sup>+</sup>
19nnD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 200 MHz): δ 11,75 (s, 1H), 9,55 (d, N-H), 8,77 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,73 (s a, 2H), 7,36 (s, 1H), 5,44-5,37 (m, 1H), 4,47-4,45 (m, 2H), 3,06-2,93 (m, 2H), 2,73-2,60 (m, 2H), 1,97-1,12 (m, 5H), 1,65 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 568,7 [M + 1] <sup>+</sup>
19mmD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 11,71 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,78 (s a, 2H), 7,01 (s a, 1H), 5,42-5,39 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 6H), 2,16-2,02 (m, 3H), 1,66 (d, J = 6,0 Hz, 3H); m/z 554,8 [M + 1] <sup>+</sup>
5ppD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 11,70 (s, 1H), 9,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,41-5,37 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 3H), 1,79-1,68 (m, 4H), 1,61 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,03 (d, J = 9,5 Hz, 2H); m/z 568,9 [M - Boc].

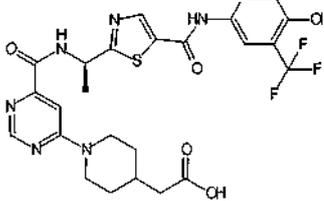
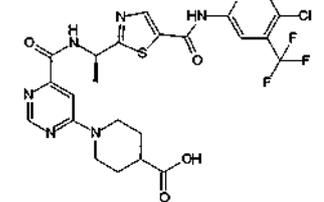
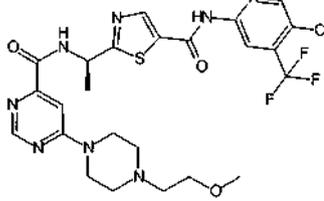
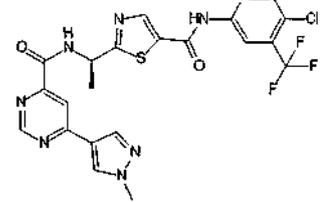
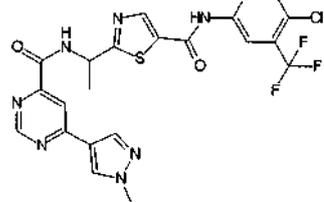
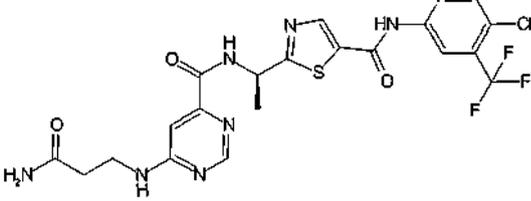
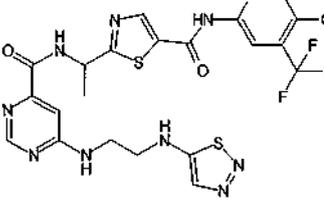
N.º	Estructura	Datos de caracterización
19rrD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 11,71 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,93 (s a, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,40- 5,37 (m, 1H), 4,20 (s a, 1H), 3,05- 3,03 (m, 4H), 2,04- 2,02 (m, 4H), 1,65 (d, J = 6,0 Hz, 3H); m/z 554,8 [M + 1] <sup>+</sup>
19qqD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 11,72 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,78 (s a, 2H), 7,01 (s a, 1H), 5,42- 5,39 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 3H), 2,16- 2,02 (m, 1H), 1,88-1,70 (m, 1H), 1,66 (d, J = 7,0 Hz, 3H); m/z 554,8 [M + 1] <sup>+</sup>
5qqD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 11,71 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,41- 5,39 (m, 1H), 3,65-3,51 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,00-2,82 (m, 3H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,69-1,66 (m, 1H), 1,64 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,36 (s, 9H); m/z 654,7 [M + 1] <sup>+</sup>
19ooD		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD-D <sub>4</sub> , 500 MHz): δ 8,60 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,54- 5,51 (m, 1H), 4,66-4,62 (m, 2H), 4,53 (s a, 1H), 3,13- 3,08 (m, 2H), 2,09-1,92 (m, 2H), 1,79 (d, J = 5,0 Hz, 3H) 1,52-1,50 (m, 2H); m/z 555,0 [M + 1] <sup>+</sup>
19uuD		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD-D <sub>4</sub> , 500 MHz): δ 8,60 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,53- 5,50 (m, 1H), 3,57 (s a, 2H), 3,03- 3,00 (m, 2H), 2,04- 1,99 (m, 2H), 1,77 (d, J = 5,0 Hz, 3H); m/z 528,8 [M + 1] <sup>+</sup>
5vvD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 11,68 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,39 (s a, 1H), 7,22 (s a, 1H), 7,00 (s a, 1H), 5,41- 5,37 (m, 1H), 3,93 (s a, 2H), 1,65 (d, J = 5,0 Hz, 3H); m/z 528,7 [M + 1] <sup>+</sup>
5rrD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 11,81 (s a, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,40- 5,37 (m, 1H), 4,06 (s a, 1H), 3,87 (s a, 2H), 2,92 (s a, 2H), 1,86 (s a, 2H), 1,64 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,29-1,22 (m, 2H); m/z 654,9 [M + 1] <sup>+</sup>

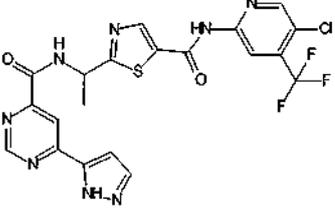
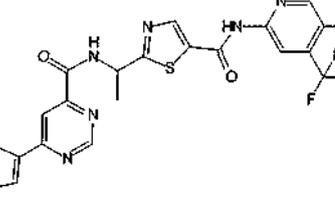
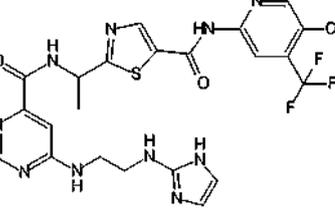
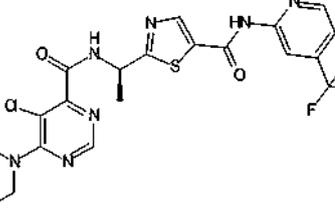
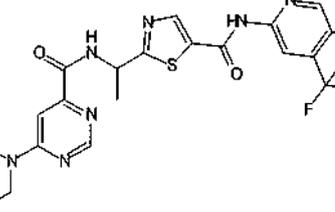
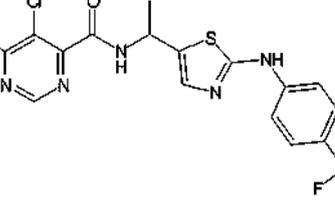
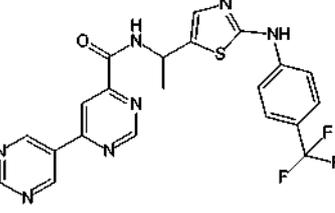
N.º	Estructura	Datos de caracterización
28c		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 200 MHz): δ 11,74 (s, 1H), 9,47 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,41-5,33 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 4H), 1,63 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> 581,96 [M + 1] <sup>+</sup>
28d		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 11,73 (s a, 1H), 9,46 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,42- 5,34 (m, 1H), 3,53- 3,23 (m, 4H), 1,65 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 582,8 [M + 1] <sup>+</sup>
28e		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 11,74 (s a, 1H), 9,46 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,18- 7,10 (s a, 2H), 5,42- 5,35 (m, 1H), 3,46- 3,41 (m, 4H), 1,65 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 592,8 [M + 1] <sup>+</sup>
20aD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 11,71 (s a, N-H), 9,44 (s a, N-H), 8,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 5,36 (m, 1H), 1,62 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 489,9 [M + 1] <sup>+</sup>
28f		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 200 MHz, Rotámetros): δ 12,41 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 11,73 (s, 2H), 9,44 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 8,76 (s, 2H), 8,76 (s, 2H), 8,72 (s, 2H), 8,54 (s, 4H), 7,96 (s a, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,57 (s a, 1H), 6,34 (s a, 1H), 5,41-5,32 (m, 2H), 3,51-3,20 (m, 8H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H); <i>m/z</i> 605,8 [M + 1] <sup>+</sup>
26cD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 200 MHz): δ 11,73 (s, 1H), 9,53 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,45-5,37 (m, 1H), 4,66 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 4,12 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 3,80- 3,40 (m, 8H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H); <i>m/z</i> 598,7 [M + 1] <sup>+</sup>
5wwD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 11,70 (s, 1H), 9,44 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 4,43 (s a, 2H), 3,04-3,02 (m, 2H), 2,46-2,42 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,64 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 1,49-1,46 (m, 2H); <i>m/z</i> 582,7 [M + 1] <sup>+</sup>

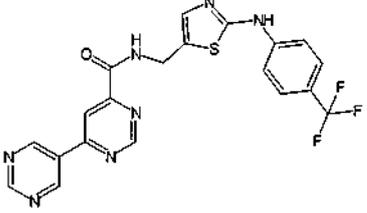
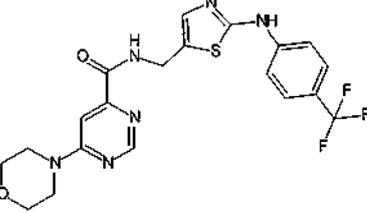
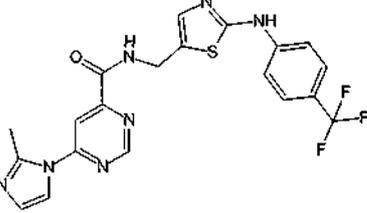
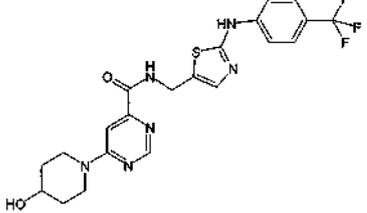
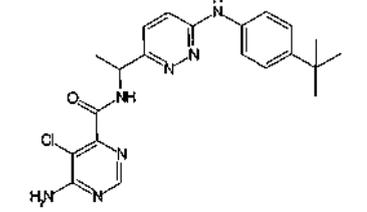
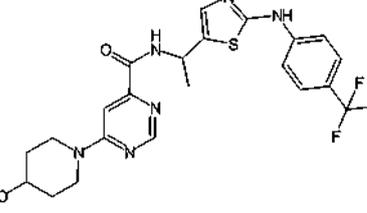
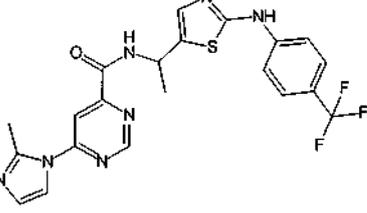
N.º	Estructura	Datos de caracterización
39a		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,20 (s a, 1H), 9,39 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,91 (s a, 2H), 7,07 (s, 1H), 5,40-5,36 (m, 1H), 3,40-3,39 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 556,8 [M + 1] <sup>+</sup>
5xxD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,70 (s, 1H), 9,37 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,83-3,82 (m, 1H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 4H), 1,86-1,84 (m, 2H), 1,64 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 568,8 [M + 1] <sup>+</sup>
26bD		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD, 500 MHz): δ 8,63 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,56-5,52 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,93-3,82 (m, 4H), 3,81-3,70 (m, 4H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,78 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H) 0,94-0,85 (m, 4H); <i>m/z</i> 608,7 [M + 1] <sup>+</sup>
5aaaD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,71 (s, 1H), 9,47 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 4,00-3,98 (m, 2H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 2H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 564,8 [M + 1] <sup>+</sup>
26eD		RMN <sup>1</sup> H (Acetona-D6, 500 MHz): δ 10,34 (s, 1H), 8,90 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 2H), 3,77-3,60 (m, 9H), 2,60-2,57 (m, 2H), 1,75 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 613,3 [M + 1] <sup>+</sup>
5yyD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,71 (s, 1H), 9,38 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,40-5,37 (m, 1H), 1,63-1,47 (m, 6H), 1,34 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 1,33-1,22 (m, 4H); <i>m/z</i> 582,9 [M + 1] <sup>+</sup>
40b		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,71 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,40-5,37 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,48-3,47 (m, 1H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H), 1,24 (s, 6H); <i>m/z</i> 570,9 [M + 1] <sup>+</sup>

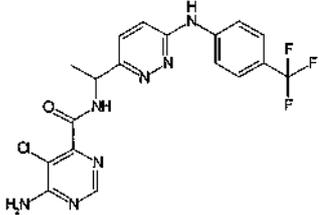
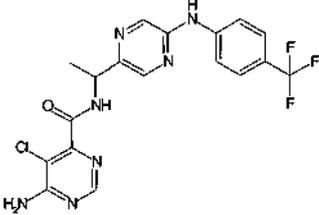
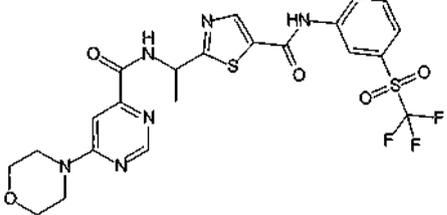
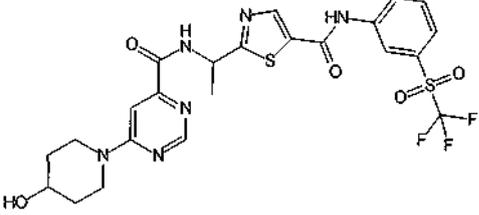
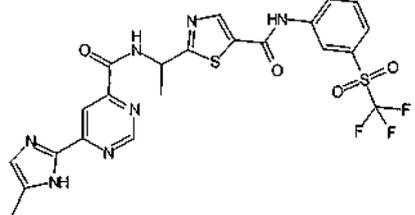
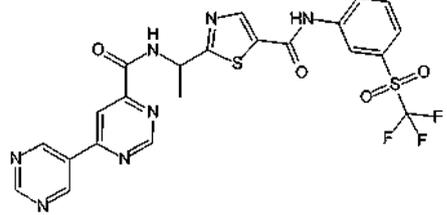
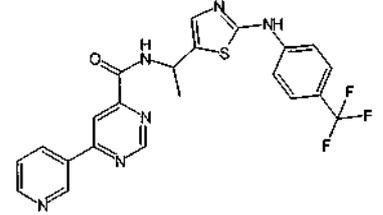
N.º	Estructura	Datos de caracterización
20bDa		<p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 11,75 (s, 1H), 9,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 5,41- 5,39 (m, 1H), 3,78-3,65 (m, 8H), 1,67 (d, J = 8,0 Hz, 3H); m/z 559,6 [M + 1]<sup>+</sup></p>
26dD		<p>RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz): δ 8,65 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,55 - 5,53 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,92- 3,84 (m, 4H), 3,80-3,76 (m, 2H), 3,63- 3,59 (m, 2H), 1,78 (d, J = 7,0 Hz, 3H); m/z 598,2 [M + 1]<sup>+</sup></p>
18mD		<p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>, 200 MHz): δ 11,77 (s, 1H), 9,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 5,47- 5,43 (m, 1H), 4,23-4,13 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,57-3,54 (m, 2H), 1,64 (d, J = 6,5 Hz, 3H); m/z 554,8 [M + 1]<sup>+</sup></p>
28g		<p>RMN <sup>1</sup>H (Acetona-D<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 10,74 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,20- 7,16 (m, 3H), 5,49-5,40 (m, 1H), 3,57- 3,48 (m, 6H), 1,74 (d, J = 6,5 Hz, 3H); m/z 580,7 [M + 1]<sup>+</sup></p>
28h		<p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 11,74 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,40-5,37 (m, 1H), 3,80- 3,60 (m, 1H), 1,64 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 598,7 [M + 1]<sup>+</sup></p>
5bbbDa		<p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub> 500 MHz): δ 11,74 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,20 (s, 0,5H), 6,97 (s, 0,5H), 5,41-5,38 (m, 1H), 4,99 (s, 0,5H), 4,80 (s, 0,5H), 4,25 (s, 0,5H), 3,95 (s, 0,5H), 3,63-3,49 (m, 3H), 2,04-1,93 (m, 4H), 1,65 (d, J = 6,5 Hz, 3H); m/z 555,7 [M + 1]<sup>+</sup></p>
41		<p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 11,74 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,42-5,39 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 4H), 2,49-2,41 (m, 4H), 1,66 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 568,7 [M + 1]<sup>+</sup></p>

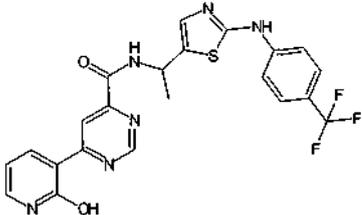
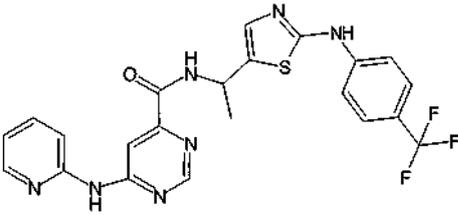
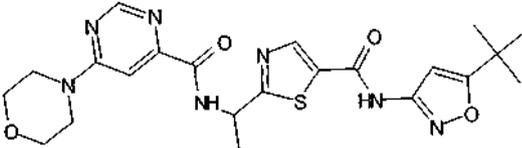
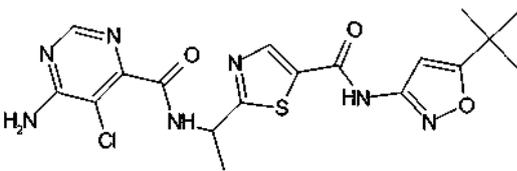
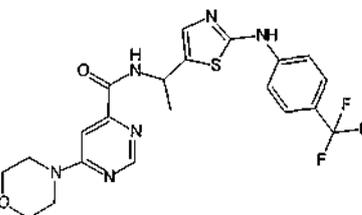
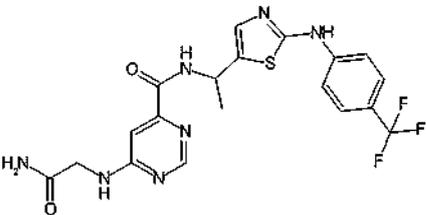
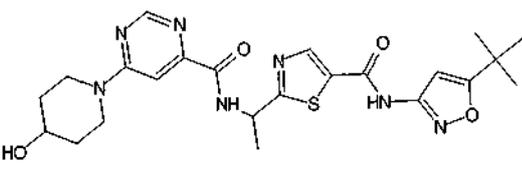
N.º	Estructura	Datos de caracterización
28i		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,9 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,40-5,37 (m, 1H), 3,85-3,82 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,36-3,31 (m, 2H), 1,64 (d, J = 7 Hz, 3H), m/z 599,7 [M + 1] <sup>+</sup>
28j		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,74 (s, 1H), 9,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,26 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,42-5,39 (m, 1H), 3,53-3,44 (m, 4H), 1,64 (d, J = 6,5 Hz, 3H), m/z 592,6 [M + 1] <sup>+</sup>
28k		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,82 (s, 1H), 9,44 (d, NH), 8,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,39-5,37 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 4H), 1,64 (d, J = 7,5 Hz, 3H), m/z 592,6 [M + 1] <sup>+</sup>
5dddDa		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,74 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,43-5,40 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 4H), 3,31-3,29 (m, 4H), 1,66 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 553,7 [M + 1] <sup>+</sup>
5vvDa		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,74 (s, 1H), 9,45 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,40-5,37 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 1,64 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 528,7 [M + 1] <sup>+</sup>
26cDa		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,73 (s, 1H), 9,53 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,42-5,39 (m, 1H), 4,69-4,68 (m, 1H), 4,12 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,80-3,64 (m, 4H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H), 1,65 (d, J = 6,5 Hz, 3H); m/z 598,7 [M + 1] <sup>+</sup>
18fDa		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,74 (s, 1H), 9,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,76-8,74 (m, 3H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,52-5,47 (m, 1H), 1,69 (d, J = 6,5 Hz, 3H); m/z 522,8 [M + 1] <sup>+</sup>

N.º	Estructura	Datos de caracterización
42a		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,75 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,43-5,40 (m, 1H), 4,60-4,40 (m, 2H), 3,08- 2,97 (m, 2H), 2,18 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 2,10- 1,98 (m, 1H), 1,78 (d, <i>J</i> = 11 Hz, 2H), 1,65 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 1,22-1,14 (m, 2H); <i>m/z</i> 597,7 [M + 1] <sup>+</sup>
42b		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,75 (s, 1H), 9,64 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,45 (s a, 1H), 5,44-5,41 (m, 1H), 4,44-4,24 (m, 2H), 3,24- 3,18 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 1H), 1,93 (d, <i>J</i> = 11 Hz, 2H), 1,66 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 1,53 (d, <i>J</i> = 11,5 Hz, 2H); <i>m/z</i> 583,7 [M + 1] <sup>+</sup>
5eeeDa		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,74 (s, 1H), 9,51 (d, NH), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,41- 5,38 (m, 1H), 3,67- 3,58 (m, 4H), 3,48- 3,43 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,29- 3,22 (m, 4H), 1,65 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> 598,7 [M + 1] <sup>+</sup>
4vDa		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 200 MHz): δ 11,78 (s, 1H), 9,82 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 5,46- 5,43 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,67 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 536,8 [M + 1] <sup>+</sup>
4vD		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,74 (s, 1H), 9,77 (d, NH), 9,19 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 5,48-5,45 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,68 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 536,7 [M + 1] <sup>+</sup>
5ttDa		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,74 (s a, 1H), 9,43 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,39-5,34 (m, 1H), 3,47- 3,44 (m, 2H), 2,41-2,38 (m, 2H), 1,69 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 542,6 [M + 1] <sup>+</sup>
28l		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,74 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,42-5,39 (m, 1H), 3,57- 3,45 (m, 4H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 598,6 [M + 1] <sup>+</sup>

N.º	Estructura	Datos de caracterización
4wD		<p>RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz): δ 9,28 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,62-5,61 (m, 1H), 1,82 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 522,6 [M + 1]<sup>+</sup></p>
4cD		<p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 13,41 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 9,76 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 5,48-5,45 (m, 1H), 1,69 (d, J = 7 Hz, 3H), m/z 522,9 [M + 1]<sup>+</sup></p>
28m		<p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 12,12 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,45-5,37 (m, 1H), 3,49 (s, 4H), 2,82 (s, 2H), 1,65 (d, J = 7,0 Hz, 3H); m/z 580,8 [M + 1]<sup>+</sup></p>
1nDa		<p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,76 (s, 1H), 9,56 (d, J = 7,0, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 5,36-5,33 (m, 1H), 3,71-3,68 (m, 8H), 1,58 (d, J = 7,5 Hz, 3H); m/z 575,7 [M + 1]<sup>+</sup></p>
5zzD		<p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 11,78 (s, 1H), 9,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,43-5,38 (m, 1H), 3,65 (s, 4H), 1,67 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,57 (s, 6H); m/z 539,7 [M + 1]<sup>+</sup></p>
10U		<p>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-D6, 500 MHz) δ: 10,50 (s, 1H), 9,10 (d, NH), 8,31 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 5,29-5,31 (m, 1H), 1,52 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 442,7 [M + 1]<sup>+</sup></p>
4qU		<p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10,48 (s, 1H), 9,60 (s, 2H), 9,52 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 9,37 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 5,40-5,37 (m, 1H), 1,64 (d, J = 7,0 Hz, 3H); m/z 471,7 [M + 1]<sup>+</sup></p>

N.º	Estructura	Datos de caracterización
4qV		RMN $^1\text{H}$ (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): $\delta$ 10,48 (s, 1H), 9,60 (s, 2H), 9,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 9,37 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,51 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H); $m/z$ 457,9 $[\text{M} + 1]^+$
5dV		RMN $^1\text{H}$ (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): $\delta$ 10,45 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,50 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 3,63-3,60 (m, 8H); $m/z$ 464,9 $[\text{M} + 1]^+$
18dV		RMN $^1\text{H}$ (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): $\delta$ 10,49 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H); $m/z$ 459,9 $[\text{M} + 1]^+$
5vV		RMN $^1\text{H}$ (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): $\delta$ 10,47 (s, 1H), 9,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,25- 3,21 (m, 2H), 1,79-1,77 (m, 2H), 1,40- 1,39 (m, 2H); $m/z$ 478,9 $[\text{M} + 1]^+$
10CC		RMN $^1\text{H}$ (DMSO-D <sub>6</sub> - 500 MHz) $\delta$ 9,12 (s, 1H), 9,10 (d, NH) 8,25 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,23-5,19 (m, 1H), 1,45 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 1,21 (s, 9H); $m/z$ 425,9 $[\text{M} + 1]^+$
5vU		RMN $^1\text{H}$ (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): $\delta$ 10,47 (s, 1H), 9,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,30-5,27 (m, 1H), 4,79 (s a, 1H), 4,02 (s a, 1H), 3,77- 3,75 (m, 2H), 3,25- 3,21 (m, 2H), 1,78 (s a, 2H), 1,59 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,35- 1,21 (m, 2H); $m/z$ 493,2 $[\text{M} + 1]^+$
18dU		RMN $^1\text{H}$ (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): $\delta$ 10,49 (s, 1H), 9,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,37-5,35 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); $m/z$ 474,1 $[\text{M} + 1]^+$

N.º	Estructura	Datos de caracterización
10BB		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz) δ 8,3 (s, 1H), 7,9 (d, J = 10 Hz, 2H), 7,6 (d, J = 10 Hz, 2H), 7,5 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,2 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,19-5,23 (m, 1H), 1,30 (s, 3H); m/z 438 [M + 1] <sup>+</sup>
10AA		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 9,92 (s, 1H), 9,03 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,27 (d, J = 4 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 4 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 4 Hz, 2H), 5,10 (m, 1H), 1,47 (d, J = 4 Hz, 3H); m/z 438 [M + 1] <sup>+</sup>
5dJJ		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10,88 (s, 1H), 9,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,31 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 5,44-5,41 (m, 1H), 3,67 (s, 8H), 3,30 (s, 3H), 1,64 (d, J = 7,0, 3H); m/z 570,9 [M + 1] <sup>+</sup>
5vJJ		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10,87 (s, 1H), 9,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,31 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 5,42-5,34 (m, 1H), 4,78 (d, J = 5 Hz, 1H), 4,05 (s a, 1H), 3,8 (s a, 1H), 1,77 (s, 2H), 1,67 (d, J = 7,0, 3H), 1,35 (m, 4H); m/z 584,8 [M + 1] <sup>+</sup>
33aJJ		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 13,17 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,54 (d, J = 10 Hz, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 5,45-5,41 (m, 1H), 2,25 (d, J = 10 Hz, 3H), 1,69 (d, J = 7,0, 3H); m/z 565,8 [M + 1] <sup>+</sup>
4qJJ		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10,90 (s, 1H), 9,95 (d, J = 10 Hz, 1H), 9,62 (d, J = 10 Hz, 2H), 9,52 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,55 (d, J = 15 Hz, 3H), 8,31 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5 Hz, 2H), 5,51-5,55 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,72 (d, J = 5 Hz, 3H); m/z 563,9 [M + 1] <sup>+</sup>
4bU		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10,46 (s, 1H), 9,44-9,38 (m, 3H), 8,76 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 5,40-5,37 (m, 1H), 1,54 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 470,7 [M + 1] <sup>+</sup>

N.º	Estructura	Datos de caracterización
4eU		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 12,32 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 9,34 (d, J = 9 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,70- 8,68 (m, 1H), 7,76 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,47 (t, J = 13,5 Hz, 1H), 5,36-5,33 (m, 1H), 1,62 (d, J = 10 Hz, 3H); m/z 486,9 [M + 1] <sup>+</sup>
6gU		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 10,54 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 9,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,34 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,78-7,75 (m, 4H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,34-5,31 (m, 1H), 1,61 (d, J = 4,2 Hz, 3H); m/z 486 [M + 1] <sup>+</sup>
5dKK		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD, 500 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,58-5,52 (m, 1H), 3,84- 3,75 (m, 8H), 1,77 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H); m/z 485,9 [M + 1] <sup>+</sup>
10KK		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD, 500 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,50- 5,48 (m, 1H), 1,73 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H); m/z 449,8 [M + 1] <sup>+</sup>
5dU		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 10,44 (s, 1H), 9,08 (d, J = 7,0, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,23-5,22 (m, 1H), 3,65- 3,60 (m, 8H), 1,65 (d, J = 7,0 Hz, 3H); m/z 479 [M + 1] <sup>+</sup>
5vvU		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> , 500 MHz): δ 10,45 (s, 1H), 8,98 (d, J = 7,0, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 5,24- 5,22 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 1,56 (d, J = 7,0 Hz, 3H); m/z 465,7 [M + 1] <sup>+</sup>
5vKK		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD, 500 MHz): δ 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,52-5,49 (m, 1H), 4,26- 4,18 (m, 2H), 3,98- 3,87 (m, 1H), 3,41- 3,36 (m, 2H), 1,95- 1,93 (m, 2H), 1,74 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,52- 1,50 (m, 2H), 1,36 (s, 9H); m/z 499,8 [M + 1] <sup>+</sup>

N.º	Estructura	Datos de caracterización
26cU		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10,46 (s, 1H), 9,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,31-5,28 (m, 1H), 4,66 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 6 Hz, 2H), 3,78- 3,65 (m, 4H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,48- 3,40 (m, 2H), 1,59 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z = 536 [M + 1] <sup>+</sup>
5ccU		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-D6, 500 MHz): δ 10,44 (s, 1H), 8,95 (d, J = 7,0, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8 Hz <sup>+</sup> , 2H), 7,14 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,25-5,11 (m, 1H), 3,40- 3,38 (m, 6H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,54 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 7 Hz, 3H); m/z 495,1 [M + 1] <sup>+</sup>
43		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8,25 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,22 (c, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,88 (d, 3H)-

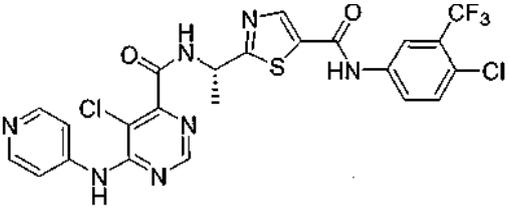
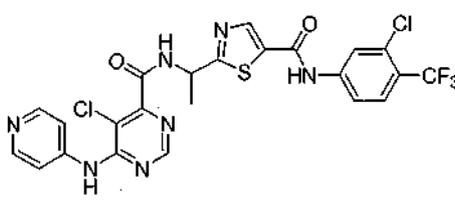
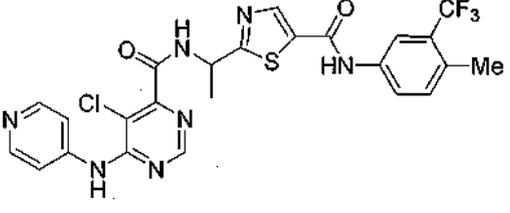
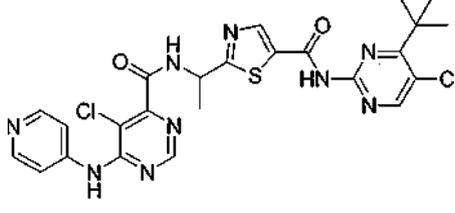
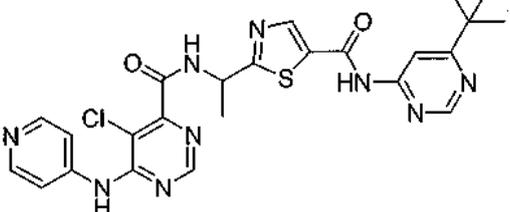
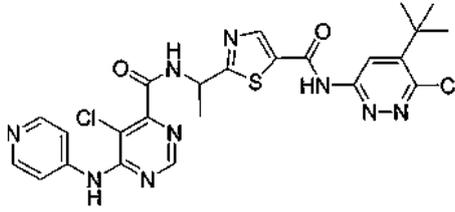
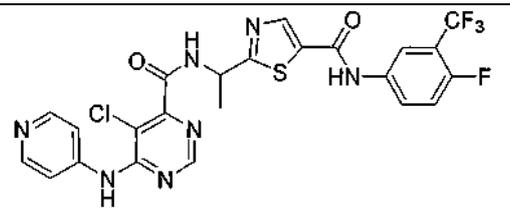
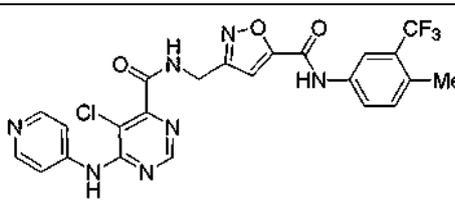
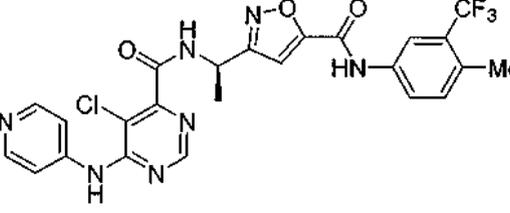
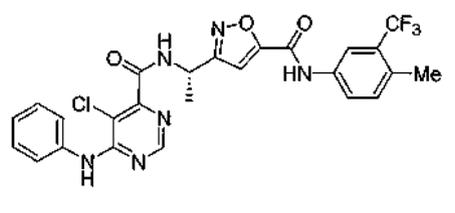
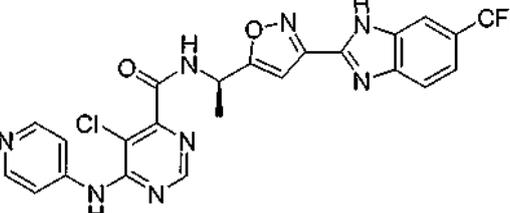
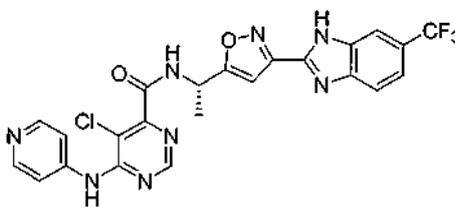
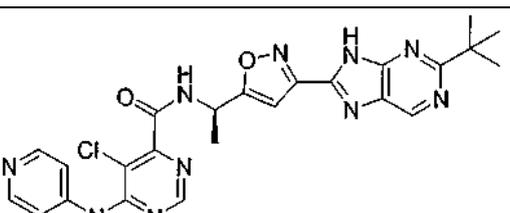
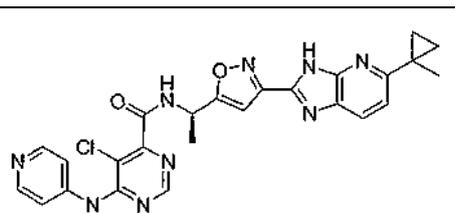
Se pueden preparar compuestos adicionales de la presente invención de acuerdo con el Esquema ZZ. Tales compuestos se exponen a continuación en la **Tabla 4**.

5 **Tabla 4. Compuestos de Fórmula I a modo de ejemplo**

Compuestos adicionales	
1aA	
1aB	
1aC	
1aDa	
1aDb	
1aE	

Compuestos adicionales	
1aEa	
1aEb	
1aF	
1aG	
1aH	
1aI	
1aJ	
1aK	
1aL	
1aMa	
1aMb	
1aNa	

Compuestos adicionales			
1aNb		1aO	
1aQ		1aRa	
1aRb		2aA	
2aB		2aC	
2aDa		2aDb	
2aE		2aEa	

Compuestos adicionales			
2aEb		2aF	
2aG		2aH	
2aI		2aJ	
2aK		2aL	
2aMa		2aMb	
2aNa		2aNb	
2aO		2aP	

Compuestos adicionales			
2aQ		2aRa	
2aRb		3aA	
3aB		3aC	
3aD		3aDa	
3aDb		3aE	
3aEa		3aEb	
3aF		3aG	

Compuestos adicionales			
3aH		3aI	
3aJ		3aK	
3aL		3aMa	
3aMb		3aNa	
3aNb		3aO	
3aP		3aQ	
3aRa		3aRb	

Compuestos adicionales			
4aA		4aB	
4aC		4aDb	
4aE		4aEa	
4aEb		4aF	
4aG		4aH	
4aI		4aJ	

Compuestos adicionales			
4aK		4aL	
4aMa		4aMb	
4aNb		4aO	
4aP		4aQ	
4aRa		4aRb	
4ba		4bB	

Compuestos adicionales			
4bC		4bDb	
4bE		4bEa	
4bEb		4bF	
4bG		4bH	
4bI		4bJ	
4bK		4bL	

Compuestos adicionales	
4bMa	
4bMb	
4bNa	
4bNb	
4bP	
4bQ	
4bRa	
4bRb	
4eA	
4eB	

Compuestos adicionales			
4eC		4eDb	
4eE		4eEa	
4eEb		4eF	
4eG		4eH	
4eI		4eJ	
4eK		4eL	

Compuestos adicionales			
4eMa		4eMb	
4eNa		4eNb	
4eO		4eP	
4eQ		4eRa	
4eRb		7aA	
7aB		7aC	

Compuestos adicionales			
7aDa		7aDb	
7aE		7aEa	
7aEb		7aF	
7aG		7aH	
7aI		7aJ	
7aK		7aL	
7aMa		7aMb	

Compuestos adicionales			
7aNa		7aNb	
7aO		7aP	
7aQ		7aRa	
7aRb		8bA	
8bB		8bC	
8bDa		8bDb	

Compuestos adicionales			
8bE		8bEa	
8bEb		8bF	
8bG		8bH	
8bI		8bJ	
8bK		8bL	
8bMa		8bMb	
8bNa		8bNb	

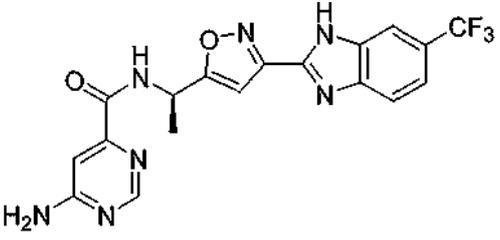
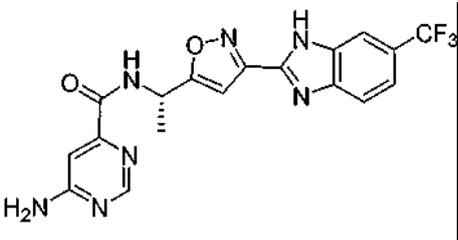
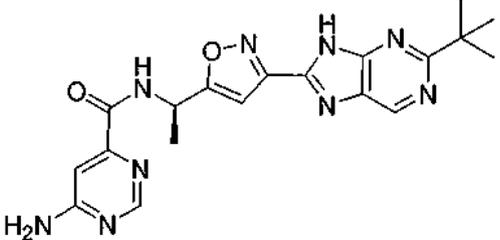
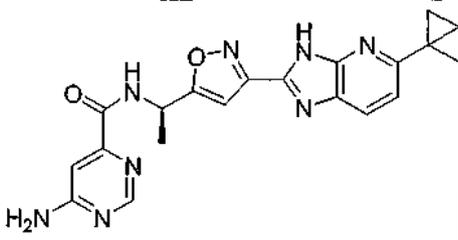
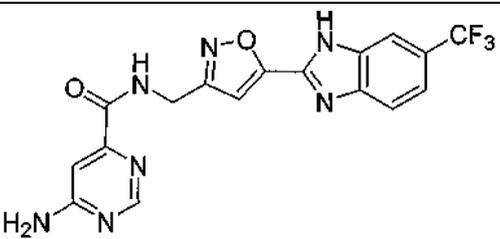
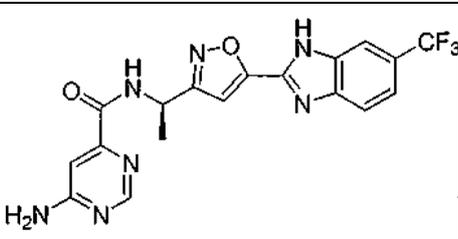
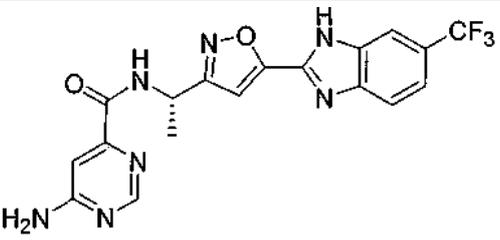
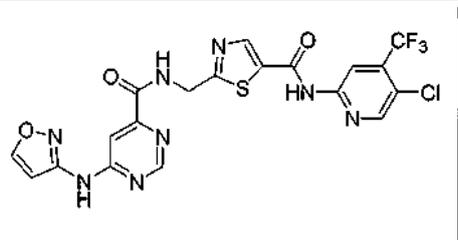
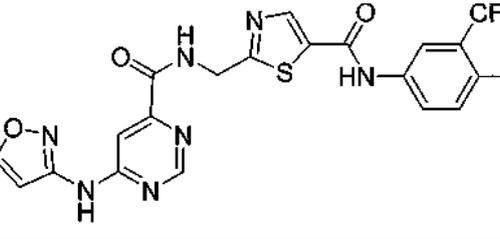
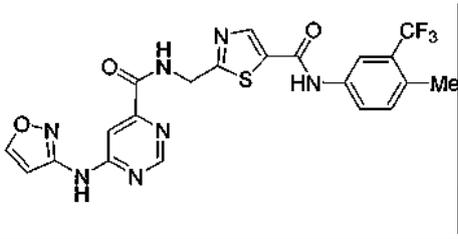
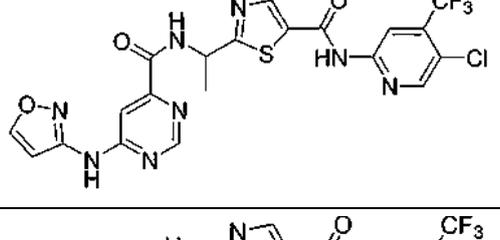
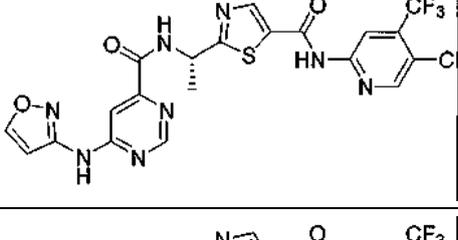
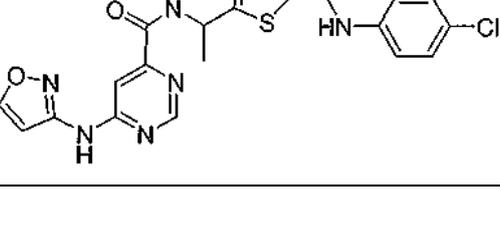
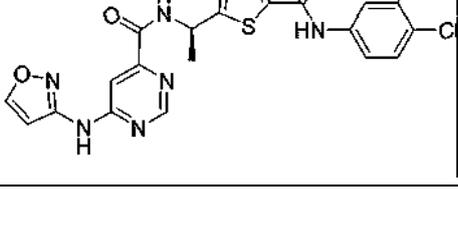
Compuestos adicionales			
8bO		8bP	
8bQ		8bRa	
8bRb		9B	
9C		9Da	
9Db		9E	
9Ea		9Eb	

Compuestos adicionales			
9F		9G	
9H		9I	
9J		9K	
9L		9Ma	
9Mb		9Na	
9Nb		9O	

Compuestos adicionales	
9P	
9Q	
9Ra	
9Rb	
10B	
10C	
10Ea	
10Eb	
10G	
10H	
10I	
10J	

Compuestos adicionales			
10K		10L	
10Ma		10Mb	
10Na		10Nb	
10O		10Q	
10Ra		10Rb	
11A		11B	

Compuestos adicionales			
11C		11Db	
11E		11Ea	
11Eb		11F	
11G		11H	
11I		11J	
11K		11L	
11Ma		11Mb	

Compuestos adicionales			
11Na		11Nb	
11O		11P	
11Q		11Ra	
11Rb		12aA	
12aB		12aC	
12aD		12aDb	
12aE		12aEa	

Compuestos adicionales			
12aEb		12aF	
12aG		12aH	
12aI		12aJ	
12aK		12aL	
12aMa		12aMb	
12aNa		12aNb	
12aO		12aP	

Compuestos adicionales			
12aQ		12aRa	
12aRb		12bA	
12bB		12bC	
12bD		12bDb	
12bE		12bEa	
12bEb		12bF	
12bG		12bH	

Compuestos adicionales			
12bl		12bJ	
12bK		12bL	
12bMa		12bMb	
12bNa		12bNb	
12bO		12bP	
12bQ		12bRa	
12bRb		5dA	

Compuestos adicionales			
5dC		5dDa	
5dDb		5dE	
5dEa		5dEb	
5dF		5dG	
5dH		5dI	
5dJ		5dK	

Compuestos adicionales	
5dL	
5dMa	
5dMb	
5dNa	
5dNb	
5dO	
5dP	
5dQ	
5dRa	
5dRb	
15aA	
15aB	

Compuestos adicionales			
15aC		15aD	
15aDb		15aE	
15aEa		15aEb	
15aF		15aG	
15aH		15aI	
15aJ		15aK	
15aL		15aMa	

Compuestos adicionales			
15aMb		15aNa	
15aNb		15aO	
15aP		15aQ	
15aRa		15aRb	
15bA		15bB	
15bC		15bD	

Compuestos adicionales			
15bDb		15bE	
15bEa		15bEb	
15bF		15bG	
15bH		15bI	
15bJ		15bK	
15bL		15bM	
15bMb		15bNa	

Compuestos adicionales			
15bNb		15bO	
15bP		15bQ	
15bRa		15bRb	
15cA		15cB	
15cC		15cD	
15cDb		15cE	
15cEa		15cEb	

Compuestos adicionales			
15cF		15cG	
15cH		15cI	
15cJ		15cK	
15cL		15cMa	
15cMb		15cNa	
15cNb		15cO	
15cP		15cQ	

Compuestos adicionales			
15cRa		15cRb	
15dA		15dB	
15dC		15dD	
15dDb		15dE	
15dEa		15dEb	
15dF		15dG	
15dH		15dI	

Compuestos adicionales			
15dJ		15dK	
15dL		15dMa	
15dMb		15dNa	
15dNb		15dO	
15dP		15dQ	
15dRa		15dRb	
10 WW		8fD	

Compuestos adicionales			
I-1		5fD	
I-2		I-3	
I-4		5cD	
I-5		I-6	
5eeD		I-7	
I-8		5ggD	
5ffD		5ccD	
5ddD		I-9	

Compuestos adicionales			
I-10		I-11	
I-12		I-13	
I-14		5ttD	
5iiD		5vvD	
5hhD		I-15	
6mD		6oD	
6nD		33bD	

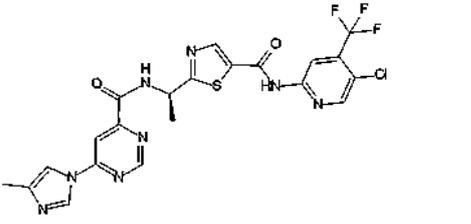
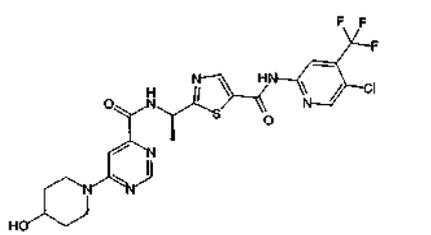
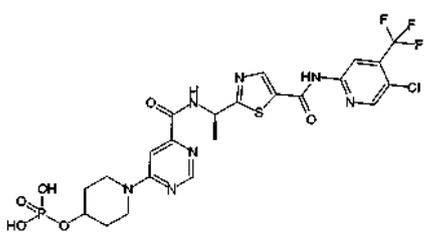
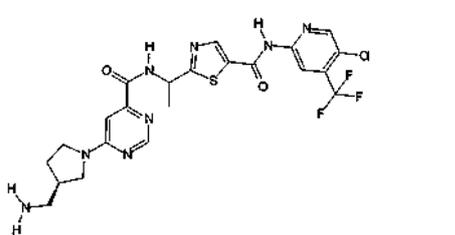
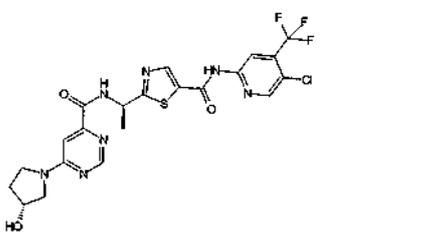
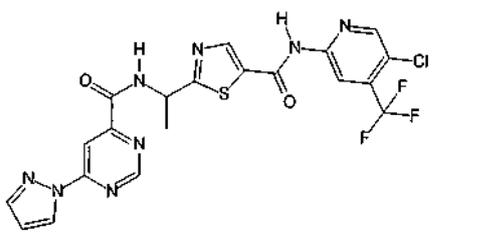
Compuestos adicionales			
I-16		20aD	
I-17		I-18	
10S		10T	

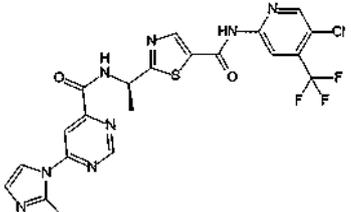
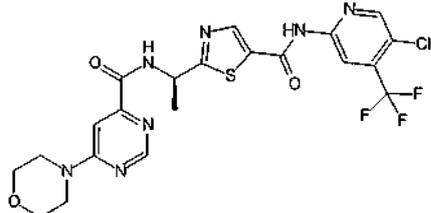
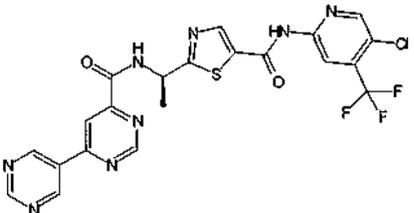
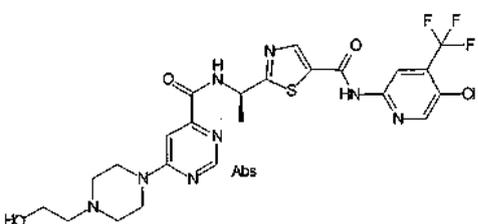
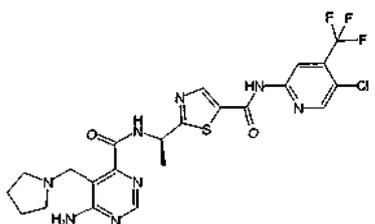
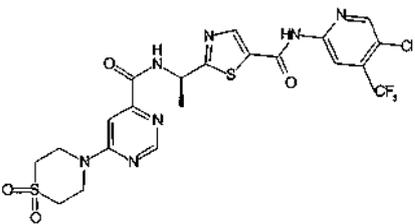
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los que se exponen en la siguiente **Tabla 5**, donde cada n.º de compuesto corresponde a un número de compuesto que se ha indicado en la **Tabla 3** o **Tabla 4**, véase anteriormente.

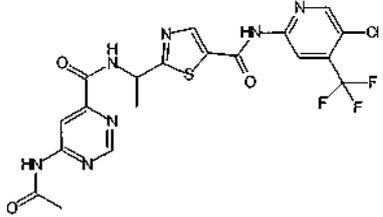
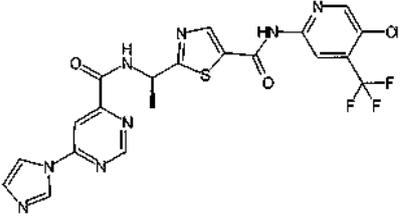
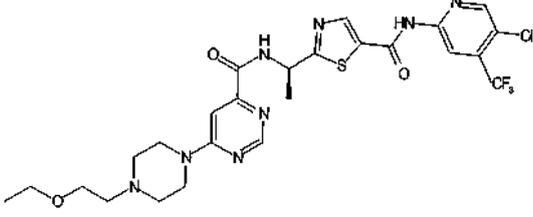
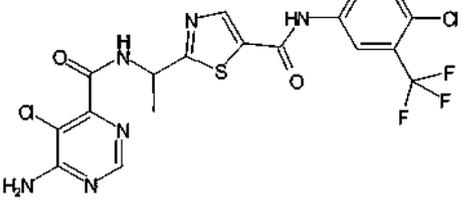
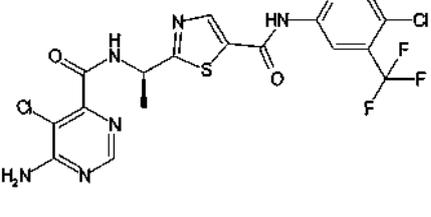
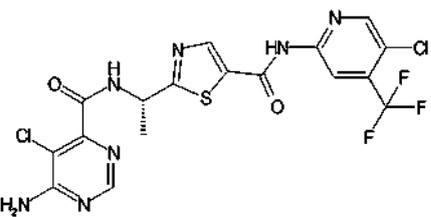
5

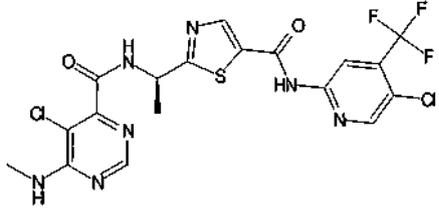
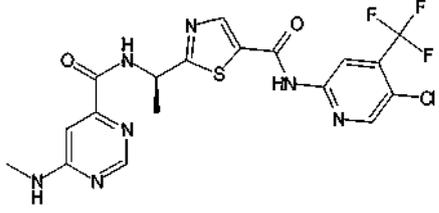
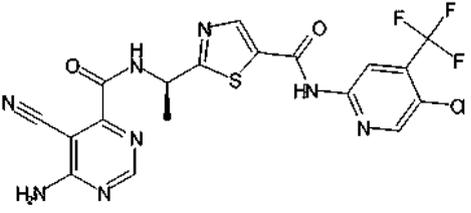
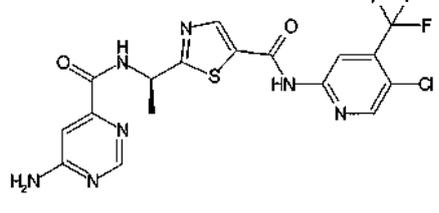
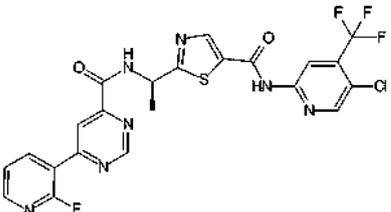
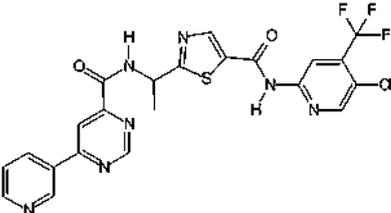
**Tabla 5. Compuestos de Fórmula I seleccionados**

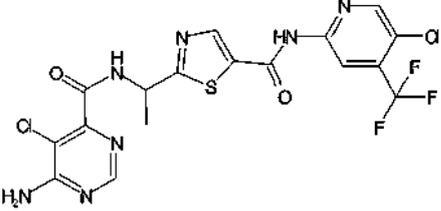
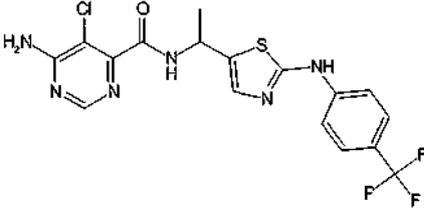
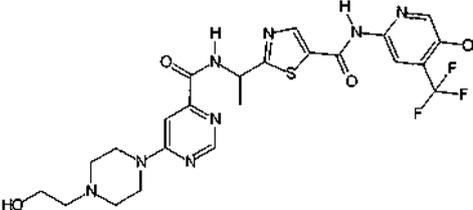
N.º	Estructura	Nombre
33bDa		(R)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)pirimidina-4-carboxamido)etil)tiazol-5-carboxamida
26cD		N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(6-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)pirimidina-4-carboxamido)etil)tiazol-5-carboxamida
5vvD		2-(1-(6-(2-amino-2-oxoetilamino)pirimidina-4-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida

N.º	Estructura	Nombre
18cDa		(R)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidina-4-carboxamido)etil)tiazol-5-carboxamida
5vDa		(R)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirimidina-4-carboxamido)etil)tiazol-5-carboxamida
21		dihidrogenofosfato de (R)-1-(6-(1-(5-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoi)tiazol-2-il)etilcarbamoi)pirimidin-4-il)piperidin-4-ilo
19mmD		2-(1-(6-((R)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il)pirimidina-4-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida
5wDa		N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-((R)-1-(6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)pirimidina-4-carboxamido)etil)tiazol-5-carboxamida
18fD		2-(1-(6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida

N.º	Estructura	Nombre
18dDa		(R)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidina-4-carboxamido)etil)tiazol-5-carboxamida
5dDa		(R)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(6-morfolinopirimidina-4-carboxamido)etil)tiazol-5-carboxamida
4qDa		(R)-2-(1-(4,5'-bipirimidina-6-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida
5aDa		(R)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(6-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)pirimidina-4-carboxamido)etil)tiazol-5-carboxamida
15dDa		(R)-2-(1-(6-amino-5-(pirrolidin-1-il)metil)pirimidina-4-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida
5zDa		(R)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(6-(4,4-dioxotiomorfolin-1-il)-pirimidina-4-carboxamido)etil)tiazol-5-carboxamida

N.º	Estructura	Nombre
35		2-(1-(6-acetamidopirimidina-4-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida
18aDa		(R)-2-(1-(6-(1H-imidazol-1-il)pirimidina-4-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida
5yDa		(R)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(6-(4-(2-etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidina-4-carboxamido)etil)tiazol-5-carboxamida
10E		2-(1-(6-amino-5-cloropirimidina-4-carboxamido)etil)-N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)tiazol-5-carboxamida
10Da		(R)-2-(1-(6-amino-5-cloropirimidina-4-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida
10Db		(S)-2-(1-(6-amino-5-cloropirimidina-4-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida

N.º	Estructura	Nombre
1jDa		(R)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(5-cloro-6-(metilamino)pirimidina-4-carboxamido)etil)tiazol-5-carboxamida
5jDa		(R)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(6-(metilamino)pirimidina-4-carboxamido)etil)tiazol-5-carboxamida
17D		(R)-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidina-4-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida
11Da		(R)-2-(1-(6-amino-pirimidina-4-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida
4eDa		(R)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(6-(2-fluoropiridin-3-il)pirimidina-4-carboxamido)etil)tiazol-5-carboxamida
4bD		N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(6-(piridin-3-il)pirimidina-4-carboxamido)etil)tiazol-5-carboxamida

N.º	Estructura	Nombre
10D		2-(1-(6-amino-5-cloropirimidina-4-carboxamido)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-5-carboxamida
10U		6-amino-5-cloro-N-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenilamino)tiazol-5-il)etil)pirimidina-4-carboxamida
5aD		N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirimidina-4-carboxamido)etil)tiazol-5-carboxamida

### Ensayos biológicos

#### (1) Ensayo FRET bioquímico

5 Método utilizado para medir la fosforilación de MEK mediante B-Raf de tipo natural (WT) como método para cuantificar la capacidad de las moléculas para inhibir la actividad enzimática de WT-B-Raf.

En los métodos de ensayo que se describen posteriormente, se aplican las siguientes definiciones:

- 10 "HEPES" se refiere a ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico;  
 "MEK" se refiere a quinasa relacionada con la señal extracelular activada por mitógenos;  
 "DTT" se refiere a ditioneitol;  
 "APC" se refiere a alofocianina;  
 15 "TR-FRET" se refiere a transferencia de energía por fluorescencia resuelta en el tiempo;  
 "PBS" se refiere a solución salina tamponada con fosfato;  
 "PMSF" se refiere a fenil metil sulfonamida; y  
 "BSA" se refiere a albúmina de suero bovino.

20 **Tabla 6. Reactivos**

Nombre	Unidades/Cantidad	Fuente	Número de catálogo	Almacenamiento
Biotina-MEK1 (15:1)	DB021505 767 µg/ml (10,8 µM)	Biogen Idec.	En la casa	-80 °C
ATP	10 mM, 500 µl	Gibco BRL	8330-019	-20 °C
B-Raf (WT)	12 µg/480 µl puro al 54 % (2,1 µM)	Upstate	14-530M	-80 °C
DMSO	100 %	Fisher	D128-500	TA
Estreptoavidina Alofocianina (SA-APC)	14,8 uM SA (2,20 mg/ml)	Prozyme	PJ25S	4 °C, en oscuridad

Nombre	Unidades/Cantidad	Fuente	Número de catálogo	Almacenamiento
Anticuerpo Antifosfo MEK1/2 Policlonal (Ser 217/221)	265 µg/ml (1,8 µM)	Cell Signaling Technologies Inc.	9121	-20 °C
Lance Eu-W1024 IgG Anti Conejo	880 µg/ml (5,5 µM)	Perkin Elmer	AD083	4 °C
Tampón de detección LANCE 10 x	N/A	Perkin Elmer	CR97-100	4 °C
SuperBlock en TBS	N/A	Pierce	37535	4 °C

Tabla 7. Tampones

Tampón maestro	Almacenamiento
HEPES 50 mM, NaCl 60 mM, MgCl <sub>2</sub> 3 mM	4 °C
Ditiotreitol 1 M (DTT)	-20 °C en alícuotas de 150 µl
MnCl <sub>2</sub> 1 M	4 °C
BSA al 20 %, Azida sódica al 0,002 %.	4 °C
Tween-20 al 20 %	temperatura ambiente (-25 °C)
EDTA 1 M en dH <sub>2</sub> O	temperatura ambiente (-25 °C)

5 Equipo y Materiales: Analyst AD, LJL BioSystems, ID1615; placas de poliestireno de color negro de área ½ de 96 pocillos. Costar 3694.

Tabla 8. Reactivos

**Reactivos usados para la reacción de quinasa:**

**ATP 50 µM**

**B-Raf (WT) 0,125 nM**

**Biotina-MEK 12,5 nM (15:1)**

**DMSO al 1 %**

**Hepes 50 mM, NaCl 60 mM, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, DTT 2 mM, MnCl<sub>2</sub> 0,25 mM**

**BSA al 0,01 %, Tween-20 al 0,01 %**

**Reactivos usados para la reacción de detección**

**SA-APC 20 nM**

**Anti p-MEK1/2 Policlonal 2,5 nM (Ser217/221)**

**IgG Eu-Anticonejo 2,5 nM**

**Tampón de detección Lance 1 x**

**Superblock al 10 % en TBS**

**WT Raf**

10 Se diluyeron los inhibidores 4 veces en DMSO al 100 % y se añadieron con una concentración final de 10 µM a 40 pM a una solución que contenía biotina-MEK 12,5 nM, WT Raf 0,125 nM en HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 60 mM, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, DTT 2 mM, MnCl<sub>2</sub> 0,25 mM, BSA al 0,01 %, y Tween-20 al 0,01 % y se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción de quinasa se inició mediante la adición de ATP 50 µM con un volumen final de 15 45 µl y se dejó que transcurriera durante 60 minutos. La reacción se detuvo con EDTA 15 mM y se añadieron Estreptoavidina-APC 20 nM, anti p-MEK1/2 policlonal 2,5 nM (Ser217/221), IgG anti-conejo marcada con Eu 2,5 nM en tampón de detección Lance y Superblock al 5 % en PBS para un volumen final de 100 µl. La reacción de detección se incubó durante 90 minutos a temperatura ambiente y a continuación se leyó en un lector de placas Analyst usando los ajustes convencionales de TR-FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia en tiempo resuelto) para Eu y APC.

20

**Raf Mutante**

Se diluyeron los inhibidores 4 veces en DMSO al 100 % y se añadieron con una concentración final de 10  $\mu$ M a 40 pM a una solución que contenía biotina-MEK 100 nM, Raf V599E 0,125 nM en HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 60 mM, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, DTT 2 mM, MnCl<sub>2</sub> 0,25 mM, BSA al 0,01 %, y Tween-20 al 0,01 % y se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente. La reacción de quinasa se inició mediante la adición de ATP 25  $\mu$ M con un volumen final de 45  $\mu$ l y se dejó que transcurriera durante 60 minutos. La reacción se detuvo con EDTA 15 mM y se añadieron Estreptoavidina-APC 20 nM, anti p-MEK1/2 policlonal 2,5 nM (Ser217/221), IgG anti-conejo marcada con Eu 2,5 nM en tampón de detección Lance y Superblock al 5 % en PBS para un volumen final de 100  $\mu$ l. La reacción de detección se incubó durante 90 minutos a temperatura ambiente y a continuación se leyó en un lector de placas Analyst usando los ajustes convencionales de TR-FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia en tiempo resuelto) para Eu y APC.

**C-Raf**

Se diluyeron los inhibidores 4 veces en DMSO al 100 % y se añadieron con una concentración final de 10  $\mu$ M a 40 pM a una solución que contenía biotina-MEK 50 nM, C-Raf 0,075 nM en HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 60 mM, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, DTT 2 mM, MnCl<sub>2</sub> 0,25 mM, BSA al 0,01 %, y Tween-20 al 0,01 % y se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente. La reacción de quinasa se inició mediante la adición de ATP 10  $\mu$ M con un volumen final de 45  $\mu$ l y se dejó que transcurriera durante 60 minutos. La reacción se detuvo con EDTA 15 mM y se añadieron Estreptoavidina-APC 20 nM, anti p-MEK1/2 policlonal 2,5 nM (Ser217/221), IgG anti-conejo marcada con Eu 2,5 nM en tampón de detección Lance y Superblock al 5 % en PBS para un volumen final de 100  $\mu$ l. La reacción de detección se incubó durante 90 minutos a temperatura ambiente y a continuación se leyó en un lector de placas Analyst usando los ajustes convencionales de TR-FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia en tiempo resuelto) para Eu y APC.

Ciertos compuestos de la presente invención se sometieron a ensayo usando los ensayos FRET bioquímicos y se descubrió que son inhibidores de quinasa Raf.

**(2) Ensayo celular mecanístico para la actividad de quinasa Raf**

Se utilizó el siguiente método para cuantificar la cantidad de fosfo-ERK en melanoma derivado de células WM-266-4 (un alelo cada una de BRAF de tipo natural y BRAF mutante (V600D)) como indicador de la actividad de quinasa Raf en células tratadas con diversos inhibidores de quinasa.

**Tabla 9. Ensayo celular**

<b>Materiales necesarios</b>	<b>Número de catálogo</b>
<b>Células WM-266-4</b>	<b>(número de ATCC: CRL-1676)</b>
<b>Medio de cultivo celular RPMI 1640</b>	
<b>Suero bovino fetal (FBS)</b>	
<b>Solución salina tamponada con fosfato (PBS)</b>	
<b>Placas de cultivo tisular de 96 pocillos</b>	
<b>Incubadora de cultivo tisular a 37 °C</b>	
<b>Placas de fondo en V de 96 pocillos</b>	
<b>Agitador de placas giratorio (por ejemplo, BELLCO GLASS Mini Orbital Shaker)</b>	
<b>Sistema de matriz de suspensión Bio-Plex</b>	
<b>Kit de lisis celular Bio-Plex</b>	<b>(n.º de catálogo Bio Rad 171-304011)</b>
<b>Fluoruro de fenil metil sulfonilo (PMSF)</b>	
<b>Kit de ensayo Fosfo-ERK1/2 Bio-Plex</b>	<b>(n.º de catálogo Bio Rad 171-V22238)</b>

**Día 1: Siembra celular**

(1) se desprendieron las células WM-266-4 adheridas del frasco usando tripsina al 0,25 %. Las células se resuspendieron en medio de cultivo (RPMI 1640 al 90 %, FBS al 10 %) y se determinó la densidad celular.

(2) las células se sembraron @ 10.000 células/pocillos en placas de cultivo tisular de 96 pocillos (fondo plano) (36.000 células/cm<sup>2</sup>). Se añadió medio de crecimiento hasta un volumen final de 200  $\mu$ l/pocillo y se incubaron durante una noche a 37 °C.

**Día 2: Tratamiento celular**

(1) se prepararon las diluciones de compuestos (1000 x en DMSO) como sigue a continuación. Comenzando con

una solución de trabajo de compuesto 5 mM en DMSO, se diluyeron de forma seriada 3 veces en DMSO para un total de ocho concentraciones (5 mM, 1,67 mM, 0,556 mM, 0,185 mM, 0,062 mM, 0,021 mM, 0,007 mM, 0,002 mM).

(2) se prepararon los medios que contenían compuesto por adición de 1 ml de medios de tratamiento (RPMI 1640 al 100 % sin FBS) a 1 µl de dilución de compuesto (de la etapa 3).

(3) se retiraron las placas (de la etapa 2) de la incubadora. Se aspiraron los medios y se reemplazaron con 150 µl de medios que contenían compuesto. Se incubaron durante 1-2 h a 37 °C.

(4) se retiraron las placas (de la etapa 5) de la incubadora y se trataron como sigue a continuación: se aspiraron los medios que contenían compuesto y se reemplazaron con 300 µl de PBS 1 x enfriado en hielo, se aspiró el PBS y se reemplazó con 45 µl de tampón de lisis (tampón de lisis Bio-Plex Biorad que contenía un 0,4 % v/v de Factor 1 de tampón de lisis, un 0,2 % v/v de Factor 2 de tampón de lisis y PMSF a una concentración final de 2 mM), y a continuación se colocaron en placa sobre hielo hasta que se trataron todas las placas.

(5) después de que se procesaran todas las placas (etapa 6), las placas se colocaron en un agitador orbital y se agitaron a temperatura ambiente durante al menos 15 min.

(6) finalmente, se retiraron las placas del agitador, y se transfirieron 40 µl/pocillo de lisado de cada una a nuevas placas de fondo en V de 96 pocillos correspondientes. En este momento, las muestras se congelaron y se almacenaron a -80 °C.

#### **Día 2: Ensayo Bioplex**

(1) se descongelaron (si fuera necesario) las placas (de la etapa 8) y se añadieron 40 µl de Tampón de Ensayo de Fosfo-proteína a cada 40 µl de lisado para una dilución 1:1.

(2) se prepararon perlas Bioplex de fosfo-ERK1,2 por dilución 1:50 con Tampón de Lavado Bioplex (por mezcla de 40 µl de Tampón de Lavado con 1 µl de perlas Bioplex de fosfo-ERK1,2 para cada muestra a analizar). Se protegieron de la luz envolviendo el tubo en papel de aluminio y se mantuvieron a temperatura ambiente.

(3) se preparó una Placa de Filtro por adición de 100 µl/pocillo de Tampón de Lavado Bioplex y se retiró por filtración al vacío.

(4) se añadieron 50 µl de solución de perlas (de la etapa 10) a cada pocillo de la Placa de Filtro (de la etapa 11) y se filtró al vacío. Lavado/filtrado 2 x con 100 µl/pocillo de Tampón de Lavado.

(5) se añadieron 50 µl de cada lisado a la placa apropiada de la Placa de Filtro (de la etapa 12). Para esta y todas las etapas de incubación en placa posteriores, se colocó la placa sobre una cubierta de placa invertida (reduce el fondo), y se envolvió en papel de aluminio (para proteger de la luz). Se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se incluyeron controles positivo (lisado de control) y negativo (tampón de lisis).

#### **Día 3: Continuación del ensayo Bioplex**

(1) se preparó el anticuerpo de detección (fosfo-ERK1,2 Ab) por dilución 1:25 con Tampón de Dilución de Anticuerpo de Detección (por mezcla de 24 µl de Tampón de Dilución de Anticuerpo de Detección con 1 µl de fosfo-ERK1,2 Ab para cada muestra a analizar).

(2) se retiró la placa (de la etapa 13) del agitador y se filtró al vacío. Lavado/placa de filtro 3 x con 100 µl/pocillo de Tampón de Lavado. Se añadieron 25 µl de anticuerpo diluido a cada pocillo. Se incubó en un agitador a temperatura ambiente durante 30-45 min.

(3) se preparó estreptoavidina-PE por dilución 1:100 con Tampón de Lavado (por mezcla de 45 µl de Tampón de Lavado con 0,5 µl de estreptoavidina-PE 100 x para cada muestra a analizar). Se protegió de la luz.

(4) se retiró la placa (de la etapa 15) del agitador y se filtró al vacío. Lavado/placa de filtro 3 x con 100 µl/pocillo de Tampón de Lavado. Se añadieron 50 µl de solución de estreptoavidina-PE diluida (de la etapa 16) a cada pocillo de muestra. Se incubó en el agitador durante 10-20 min.

(5) se retiró la placa del agitador y se filtró al vacío. Lavado/placa de filtro 3 x con 100 µl/pocillo de Tampón de Resuspensión de Perlas. Después del último lavado las perlas se resuspendieron en 125 µl de Tampón de Resuspensión de Perlas. Se colocó la placa en un agitador durante 2-3 minutos para asegurar que las perlas se resuspendieron bien.

(6) se cuantificó fosfo-ERK por lectura de la placa en el lector de placas Bio-Plex (llevando a cabo el arranque y los programas de calibración antes de esta etapa) usando la región 38 de perlas (pERK1,2) y por recuento de 50 perlas por región.

Ciertos compuestos de la presente invención se sometieron a ensayo usando el Ensayo Celular para la Actividad de Quinasa Raf y se descubrió que son inhibidores de quinasa Raf.

Se sembraron células WM-266-4 con una densidad de 10.000 células/pocillo en medio de cultivo celular RPMI 1640 que contenía el FBS al 10 % en una placa de fondo plano de 96 pocillos y se incubaron durante una noche a 37 °C. Se diluyeron los inhibidores 3 veces en DMSO, se añadieron a medio de cultivo celular RPMI 1640 exento de suero con una concentración final que varió de 5 µM a 2 nM, y se usaron para tratar las células WM-266-4 sembradas previamente durante 1-2 horas a 37 °C. Las células se lavaron con PBS enfriado en hielo, y se trataron con 45 µl de tampón de lisis (Tampón de Lisis Bio-Plex Bio-Rad, n.º de catálogo 171-304011, que contenía un 0,4 % v/v de factor 1 de tampón de lisis, un 0,2 % v/v de factor 2 de tampón de lisis y PMSF 2 mM) durante 15 minutos en un agitador orbital a temperatura ambiente. Se detectó ERK fosforilada usando un kit Bioplex fosfo-ERK (Bio-Rad, n.º de catálogo 171-304011) siguiendo las instrucciones del fabricante y se detectaron en un lector de placas Bio-Plex por recuento de 50 perlas por región.

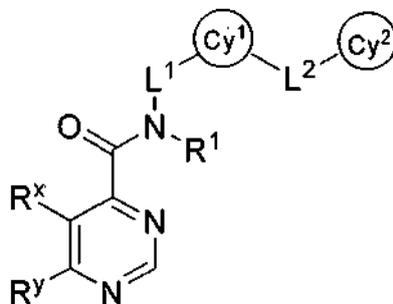
Ciertos compuestos de la presente invención se sometieron a ensayo usando los ensayos celulares anteriores y se

descubrió que son inhibidores de quinasa Raf.

5 Aunque se han descrito cierto número de realizaciones de la presente invención, es evidente que los presentes ejemplos básicos se pueden alterar para proporcionar otras realizaciones que utilizan los compuestos y los métodos de la presente invención. Por lo tanto, se ha de entender que el alcance de la presente invención se ha de definir mediante las reivindicaciones anexas en lugar de mediante las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Cy<sup>1</sup> es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

10 Cy<sup>2</sup> es un anillo monocíclico, bicíclico, o tricíclico, saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5-14 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

L<sup>1</sup> es un enlace directo o una cadena de alquileo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

15 L<sup>2</sup> es un enlace directo, o es una cadena de alquileo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificada, opcionalmente sustituida en la que 1 o 2 unidades de metileno de L<sup>2</sup> están opcional e independientemente reemplazadas con -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -C(O)O- o un cicloalquileo de 3-6 miembros;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido;

20 cada uno de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se selecciona independientemente entre -R<sup>2</sup>, -halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>2</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -C(O)C(O)R<sup>2</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>2</sup>, -S(O)R<sup>2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)-C(=NR<sup>2</sup>)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>2</sup>)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -C=NOR<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, y -OC(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>; y

25 cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C<sub>1-6</sub>, un anillo de arilo monocíclico o bicíclico C<sub>6-10</sub>, y un anillo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado, o de arilo de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o

30 dos R<sup>2</sup> en el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5-8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

en la que los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>R<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OR<sup>o</sup>; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)OR<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>CH(OR<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SR<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>Ph, que puede estar sustituido con R<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph que puede estar sustituido con R<sup>o</sup>; -CH=CHPh, que puede estar sustituido con R<sup>o</sup>; -NO<sub>2</sub>; -CN; -N<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R<sup>o</sup>)C(O)R<sup>o</sup>; -N(R<sup>o</sup>)C(S)R<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R<sup>o</sup>)C(O)NR<sup>o</sup><sub>2</sub>; -N(R<sup>o</sup>)C(S)NR<sup>o</sup><sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R<sup>o</sup>)C(O)OR<sup>o</sup>; -N(R<sup>o</sup>)N(R<sup>o</sup>)C(O)R<sup>o</sup>; -N(R<sup>o</sup>)N(R<sup>o</sup>)C(O)NR<sup>o</sup><sub>2</sub>; -N(R<sup>o</sup>)N(R<sup>o</sup>)C(O)OR<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)R<sup>o</sup>; -C(S)R<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)OR<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)SR<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)OSiR<sup>o</sup><sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OC(O)R<sup>o</sup>; -OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SR<sup>o</sup>; -SC(S)SR<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SC(O)R<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)NR<sup>o</sup><sub>2</sub>; -C(S)NR<sup>o</sup><sub>2</sub>; -C(S)SR<sup>o</sup>; -SC(S)SR<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OC(O)NR<sup>o</sup><sub>2</sub>; -C(O)N(OR<sup>o</sup>)R<sup>o</sup>; -C(O)C(O)R<sup>o</sup>; -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>o</sup>; -C(NOR<sup>o</sup>)R<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SSR<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup><sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S(O)R<sup>o</sup>; -N(R<sup>o</sup>)S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup><sub>2</sub>; -N(R<sup>o</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -N(OR<sup>o</sup>)R<sup>o</sup>; -C(NH)NR<sup>o</sup><sub>2</sub>; -P(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -P(O)R<sup>o</sup><sub>2</sub>; -OP(O)R<sup>o</sup><sub>2</sub>; -OP(O)(OR<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; SiR<sup>o</sup><sub>3</sub>; -(alquileo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado)O-N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; o -(alquileo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado)C(O)O-N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, en los que cada R<sup>o</sup> puede estar sustituido como se define posteriormente y es independientemente hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o de arilo de 4-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R<sup>o</sup>, tomadas junto con su átomo o átomos intervinientes, forman un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 3-12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, que puede estar sustituido como se define posteriormente;

50 en la que los sustituyentes monovalentes adecuados de R<sup>o</sup> (o del anillo formado tomando dos apariciones independientes de R<sup>o</sup> junto con sus átomos intervinientes) son independientemente halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>R<sup>o</sup>, -(haloR<sup>o</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OR<sup>o</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CH(OR<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -O(haloR<sup>o</sup>), -CN, -N<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)R<sup>o</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)OR<sup>o</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SR<sup>o</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHR<sup>o</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NR<sup>o</sup><sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SiR<sup>o</sup><sub>3</sub>, -OSiR<sup>o</sup><sub>3</sub>, -C(O)SR<sup>o</sup>, -(alquileo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado)C(O)OR<sup>o</sup>, o -SSR<sup>o</sup> en los que cada R<sup>o</sup> está sin sustituir o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente

- entre alifático C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o de arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre; en la que los sustituyentes divalentes adecuados de un átomo de carbono saturado de R° son =O y =S; en la que los sustituyentes divalentes adecuados de un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" son =O y =S; y
- 5 en la que los sustituyentes adecuados de un átomo de nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son -R<sup>T</sup>, -NR<sup>T</sup><sub>2</sub>, -C(O)R<sup>T</sup>, -C(O)OR<sup>T</sup>, -C(O)C(O)R<sup>T</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>T</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>T</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>T</sup><sub>2</sub>, -C(S)NR<sup>T</sup><sub>2</sub>, -C(NH)NR<sup>T</sup><sub>2</sub>, o -N(R<sup>T</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>T</sup>; en los que cada R<sup>T</sup> es independientemente hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub>, -OPh sin sustituir, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o de arilo de 5-6 miembros sin sustituir que tiene 0-4
- 10 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se selecciona independientemente entre R<sup>2</sup>, halo, -OR<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, y -OC(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, preferentemente en el que R<sup>x</sup> es hidrógeno, un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, o halo.
- 15 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>y</sup> se selecciona entre R<sup>2</sup>, -OR<sup>2</sup>, y -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, preferentemente en el que R<sup>y</sup> es -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>), -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, o -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.
- 20 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>y</sup> es un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, preferentemente en el que R<sup>y</sup> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>.
- 25 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>y</sup> es un anillo monocíclico o bicíclico saturado de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.
- 30 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>y</sup> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre:
- (a) un anillo monocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y
- (b) un anillo aromático de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o
- 35 en el que R<sup>y</sup> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, octahidroazocinilo, tiociclopentanilo, tiociclohexanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiofenilo, ditiolanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, dioxanilo, tiofanilo, morfolinilo, oxatolanilo, imidazolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiofenilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, tetrahidropiridinilo, benzofuranilo, tianftenilo, pirrolizininilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, indazolilo, pirrolpiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, y quinoxalinilo.
- 40 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno y L<sup>1</sup> es una cadena de alqueno C<sub>1-4</sub> lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, preferentemente en el que L<sup>1</sup> es una cadena de alqueno C<sub>1-4</sub> ramificada, opcionalmente sustituida.
- 45 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy<sup>1</sup> es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, preferentemente en el que Cy<sup>1</sup> es un grupo pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiofenilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, u oxadiazolilo opcionalmente sustituido.
- 50 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L<sup>2</sup> es un enlace directo o una cadena de alqueno C<sub>1-4</sub> lineal o ramificada, opcionalmente sustituida en la que 1 o 2 unidades de metileno de L<sup>2</sup> están reemplazadas con -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, o -C(O)O- preferentemente en el que L<sup>2</sup> es -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, o -C(O)O-, preferentemente en el que L<sup>2</sup> es -C(O)N(H)- o -N(H)C(O)-.
- 55 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy<sup>2</sup> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre:
- (a) un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;
- (b) fenilo o un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y
- 65 (c) un anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5-10 miembros que tiene 1-4

heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, preferentemente en el que  $Cy^2$  es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre:

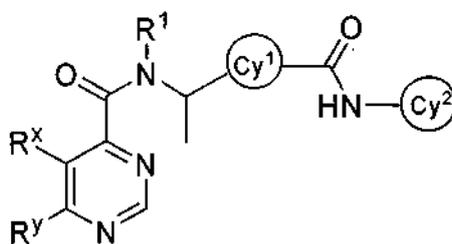
(a) un anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

5 (b) fenilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno; y

(c) un anillo de heteroarilo bicíclico 5,6-condensado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $Cy^2$  es un grupo opcionalmente sustituido  
 10 seleccionado entre fenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiofenilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, pirrolizinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, imidazopiridinilo, indazolilo, purinilo, cinolinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, tianafeneilo, y benzofuranilo.

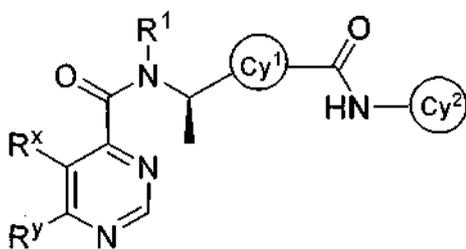
15 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de fórmula II:



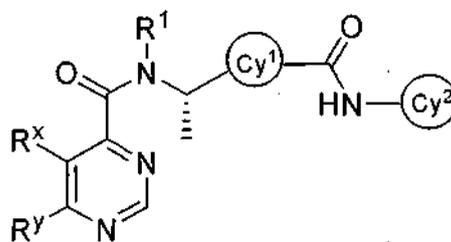
II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20 preferentemente en el que dicho compuesto es de fórmula II-a o II-b:



II-a

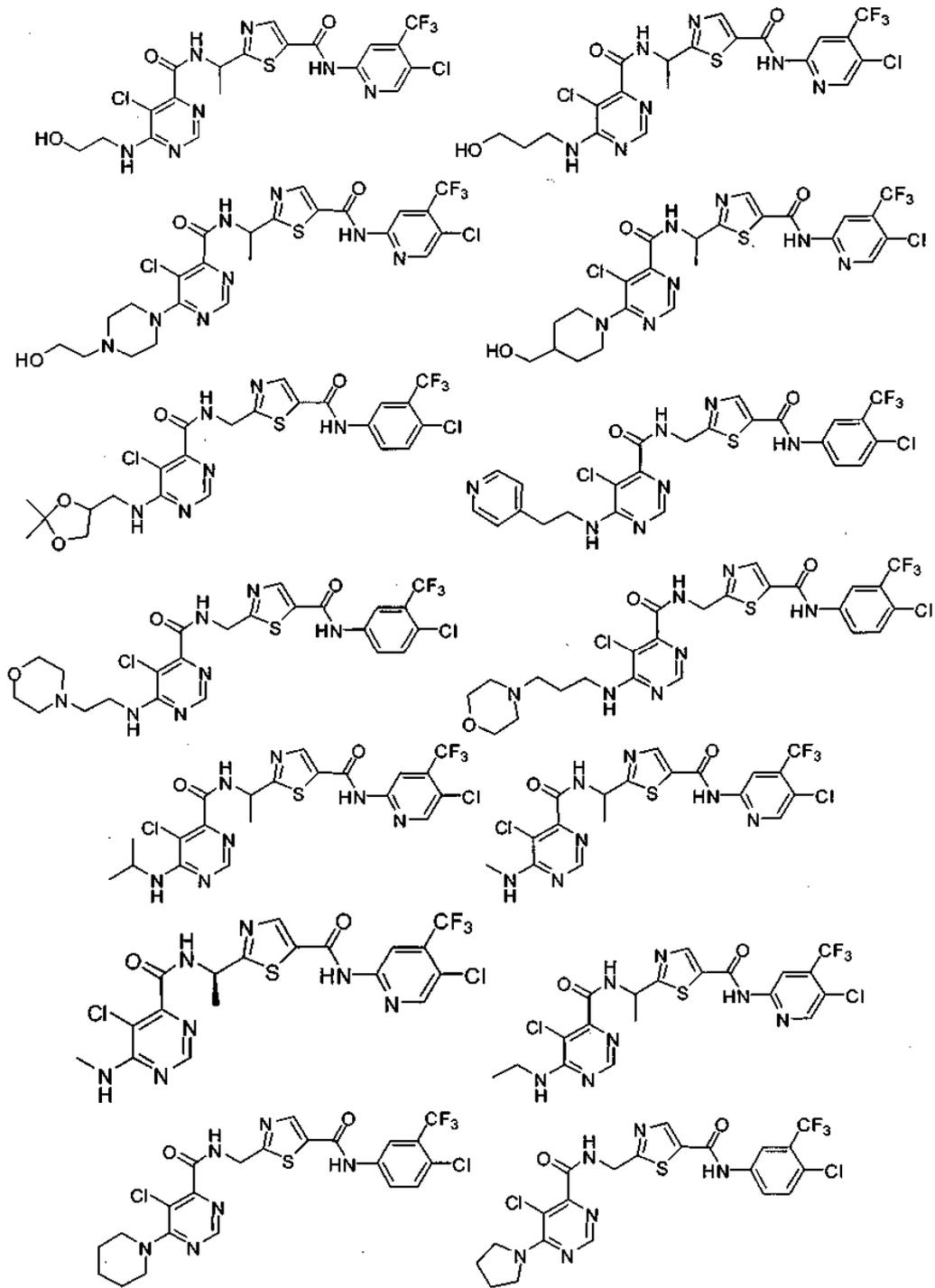


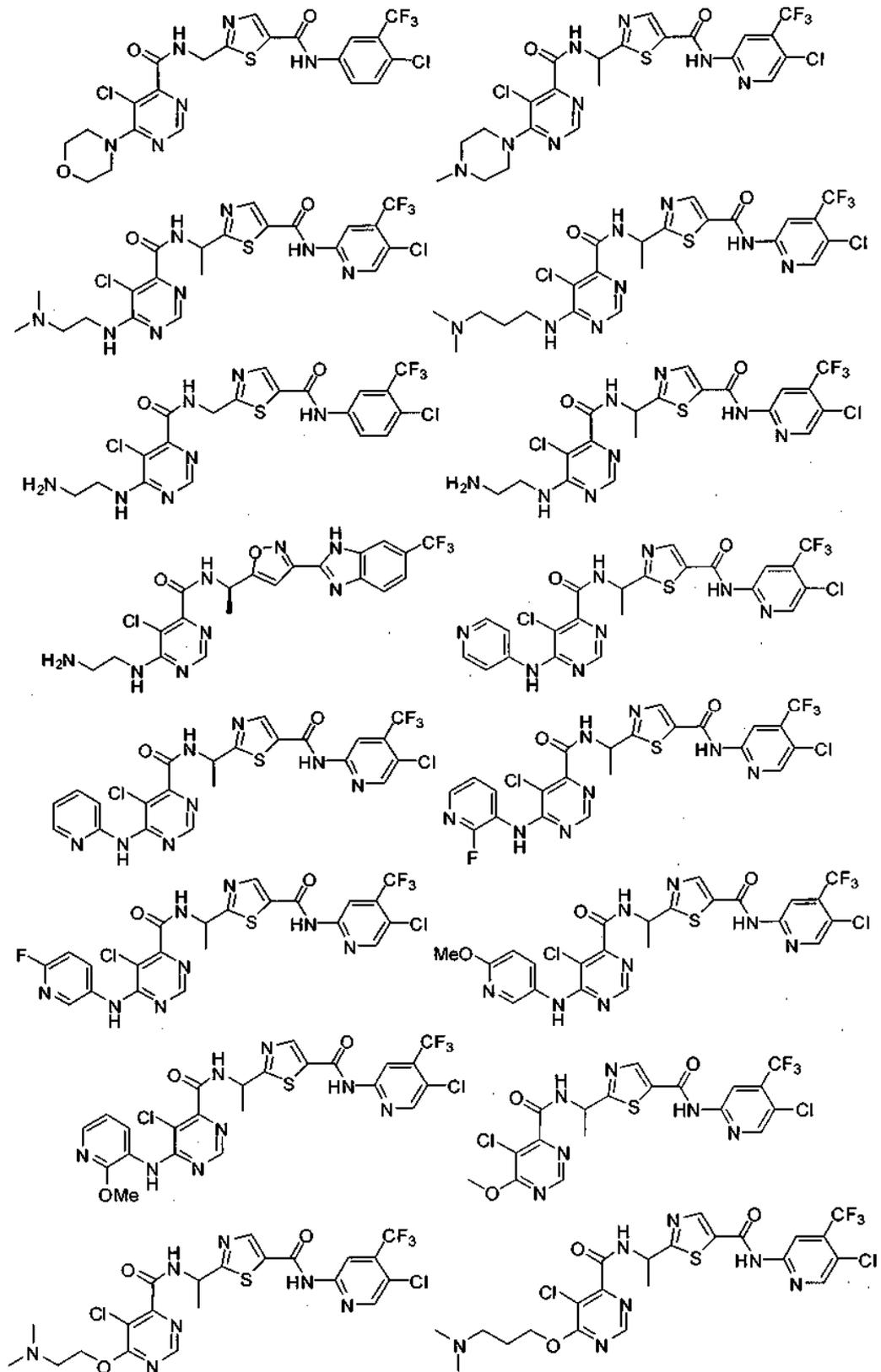
II-b,

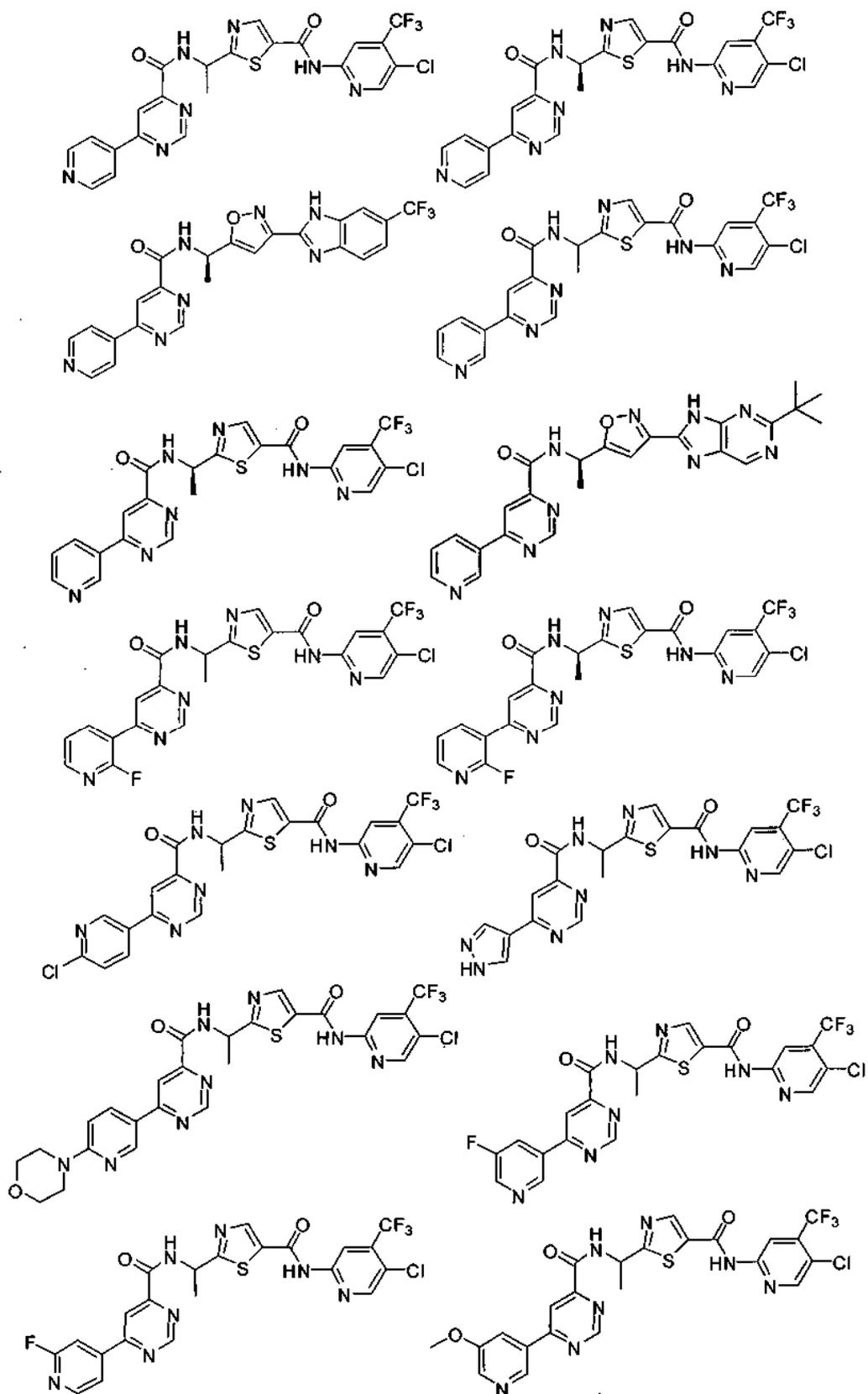
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

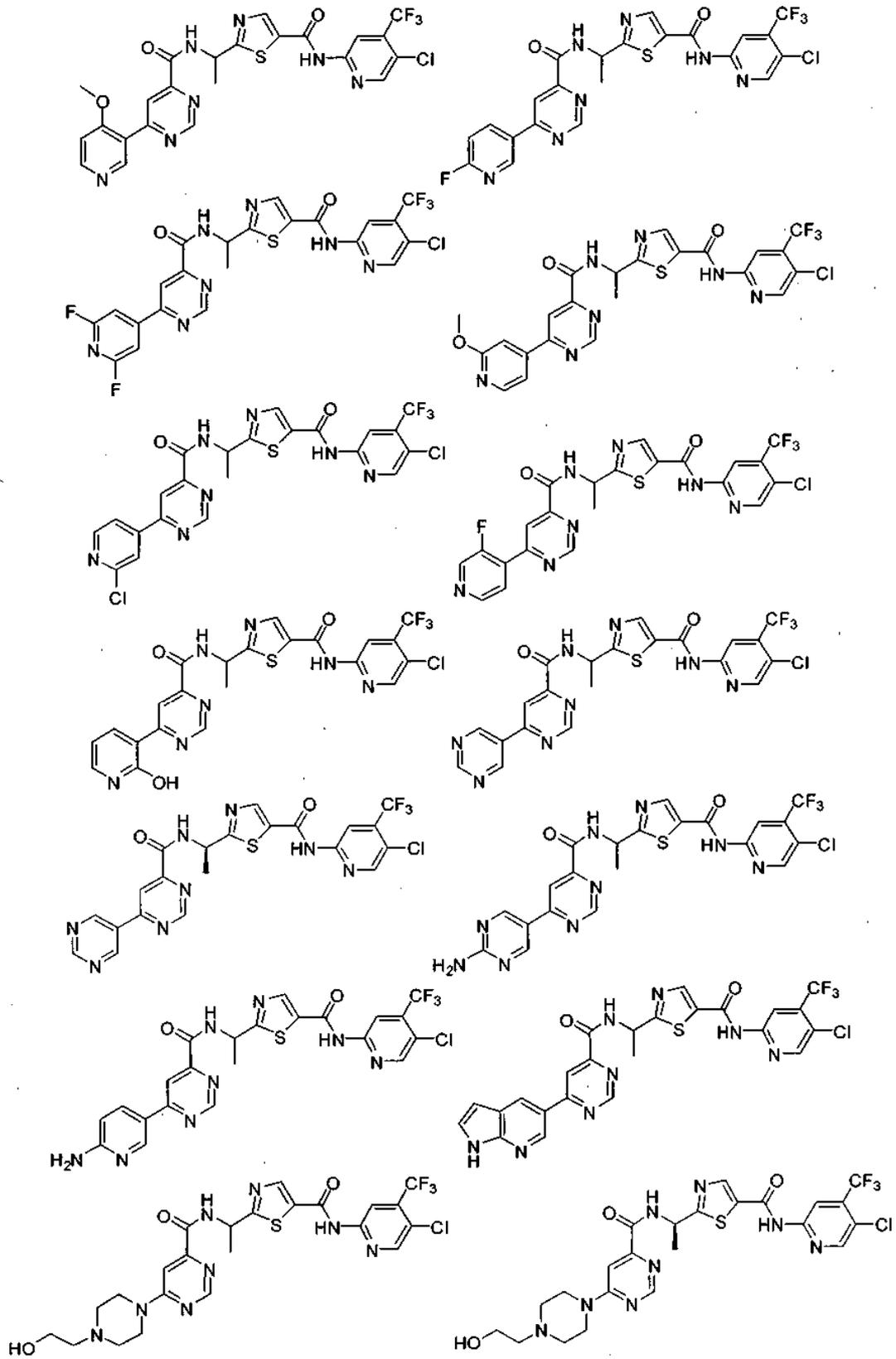
25 preferentemente en el que  $Cy^1$  es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

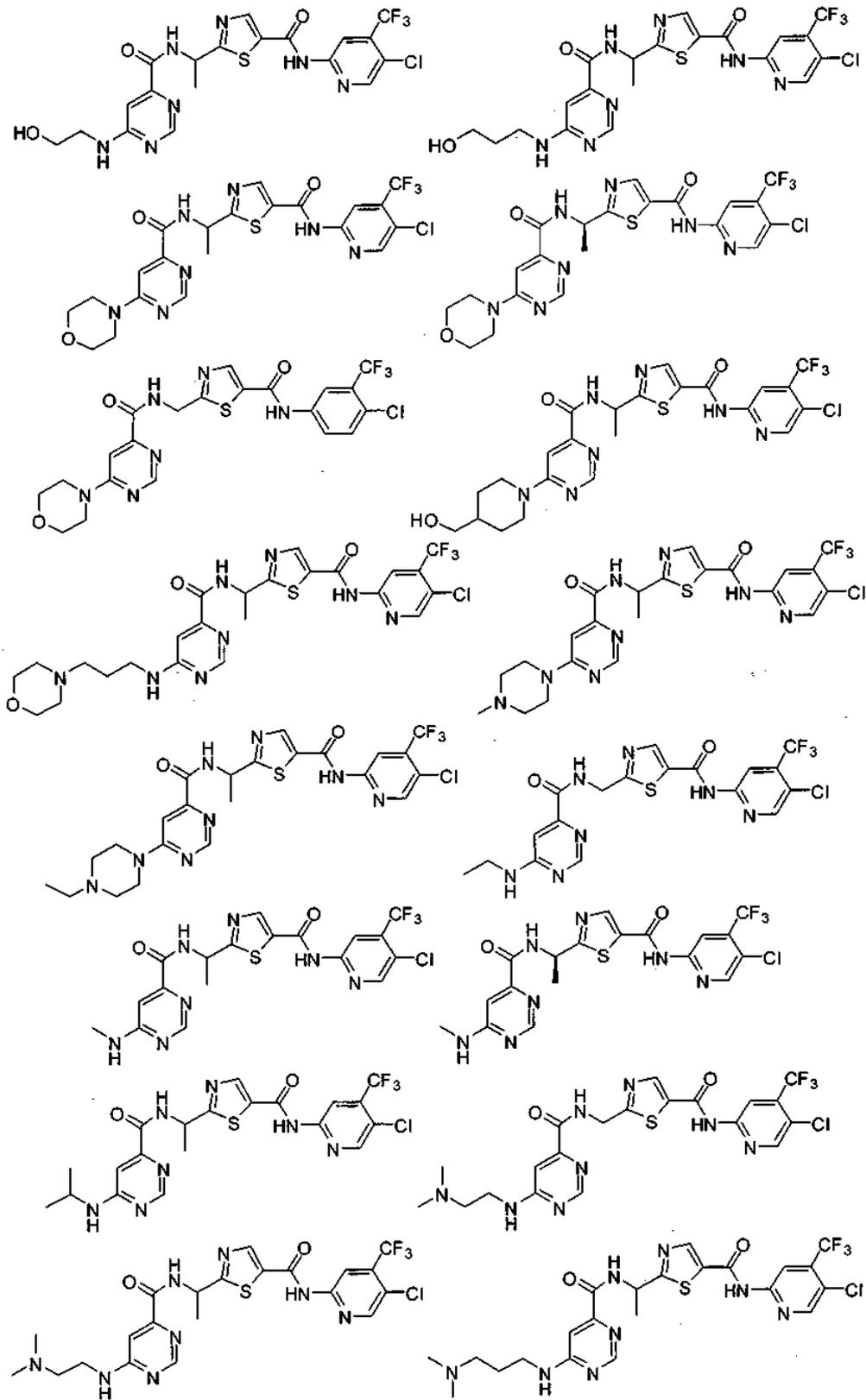
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona entre los siguientes:

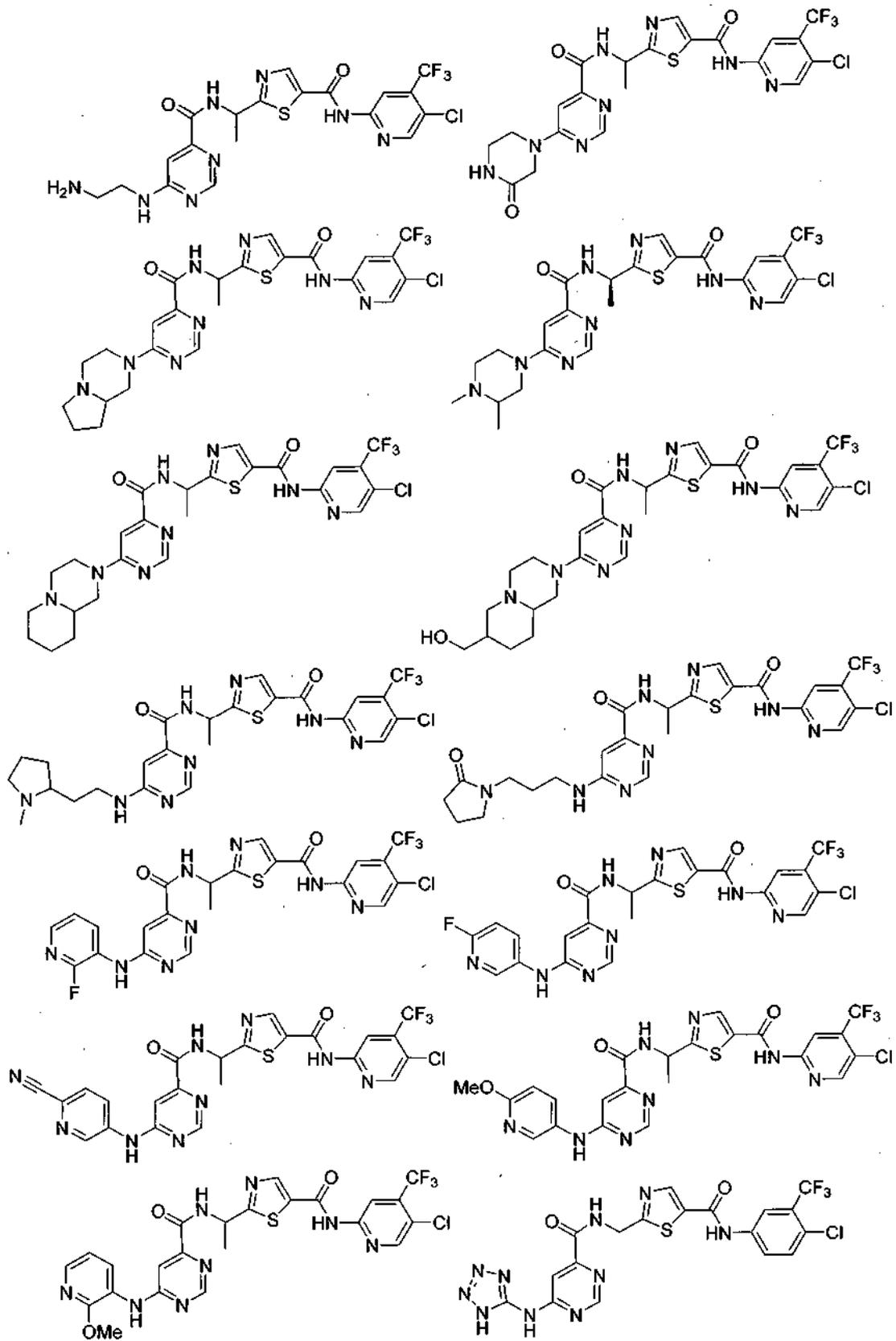


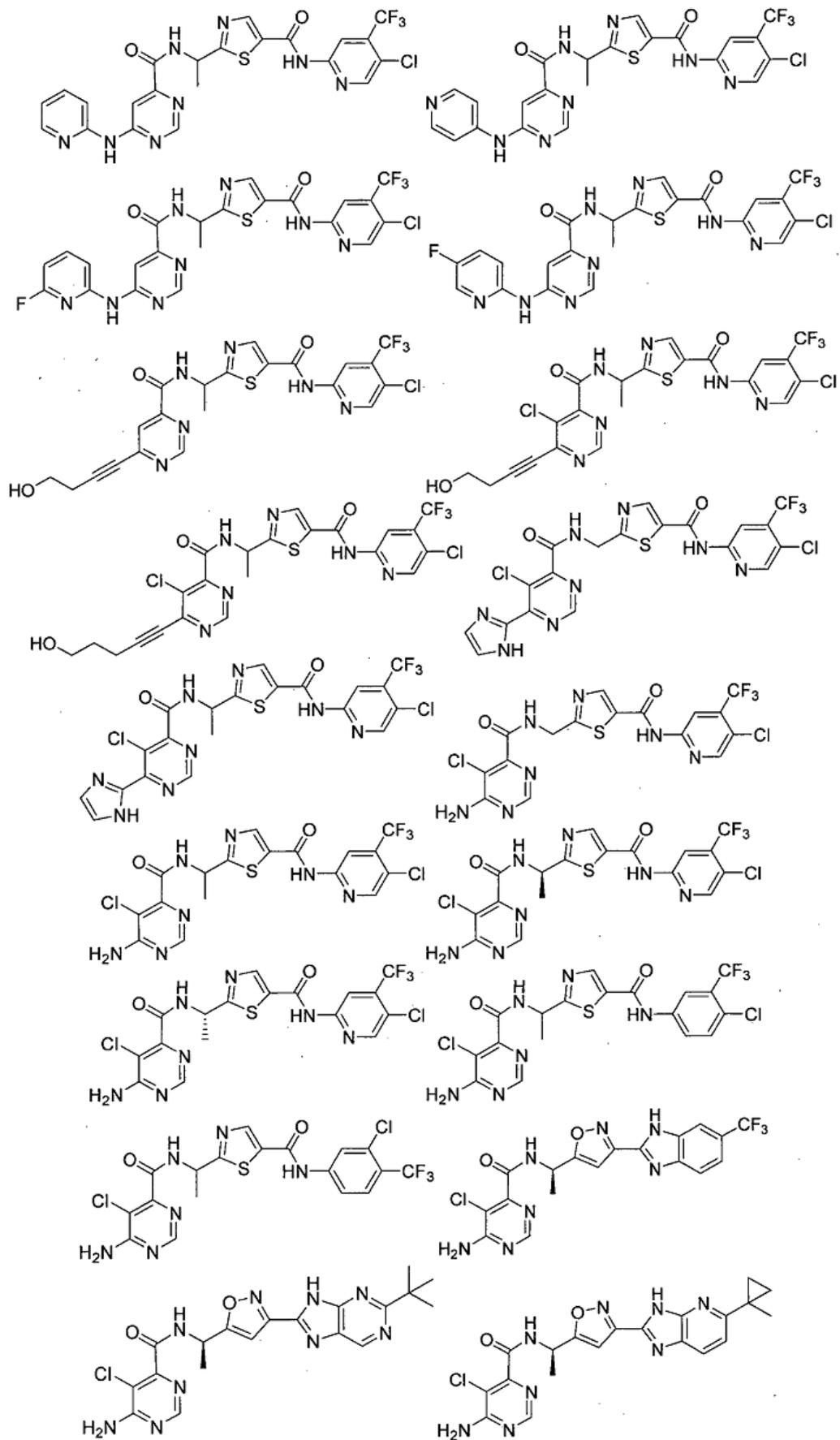


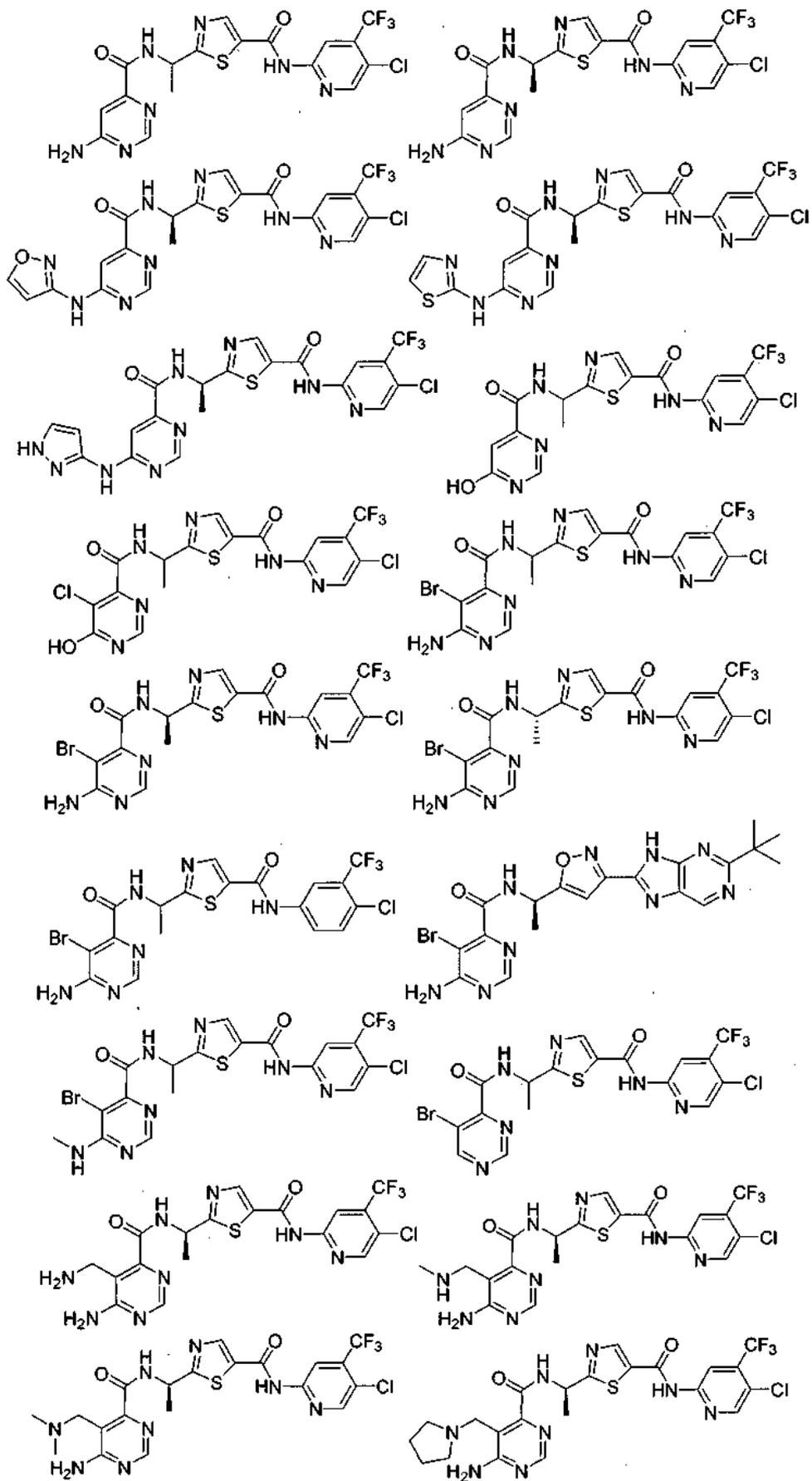


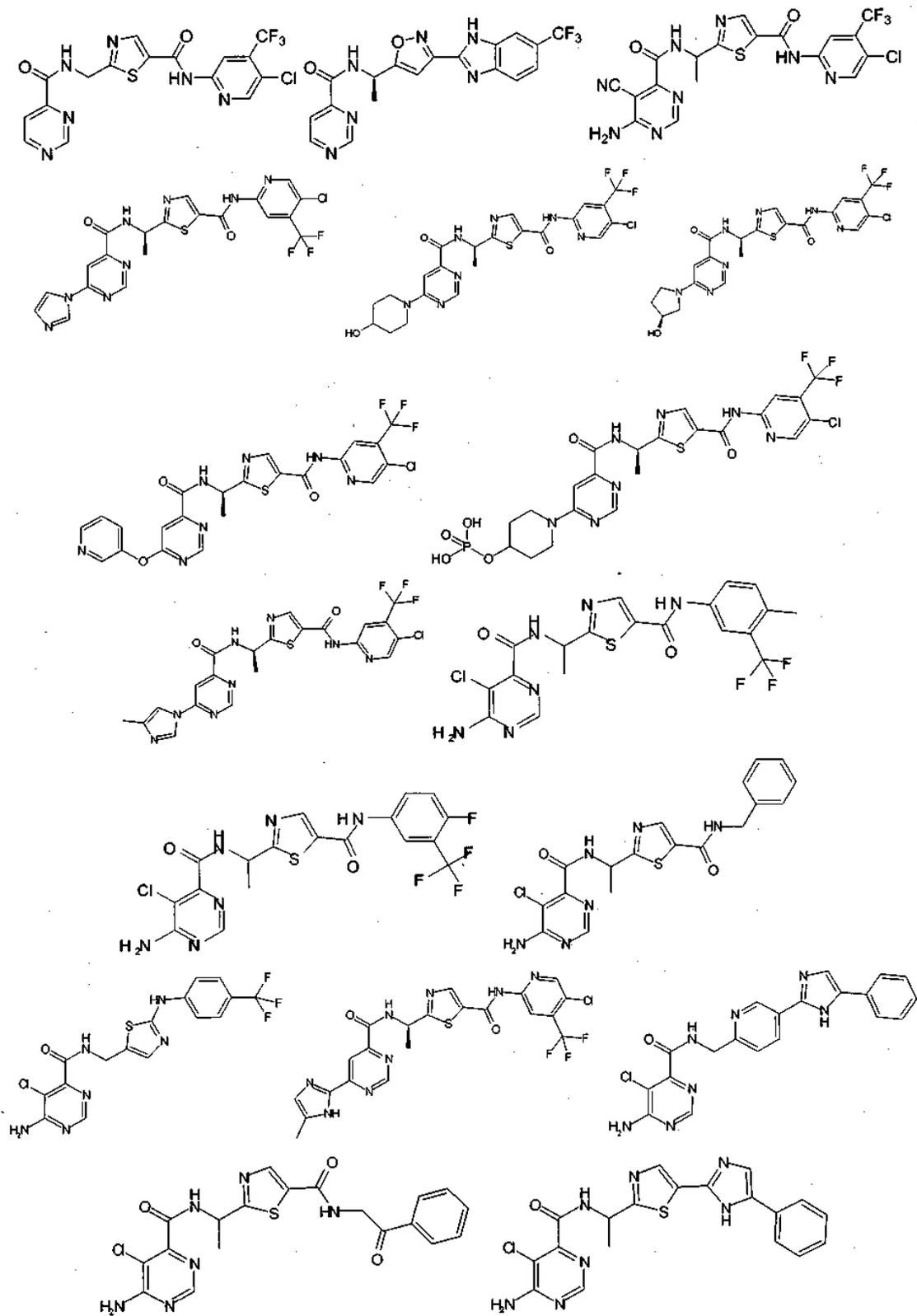


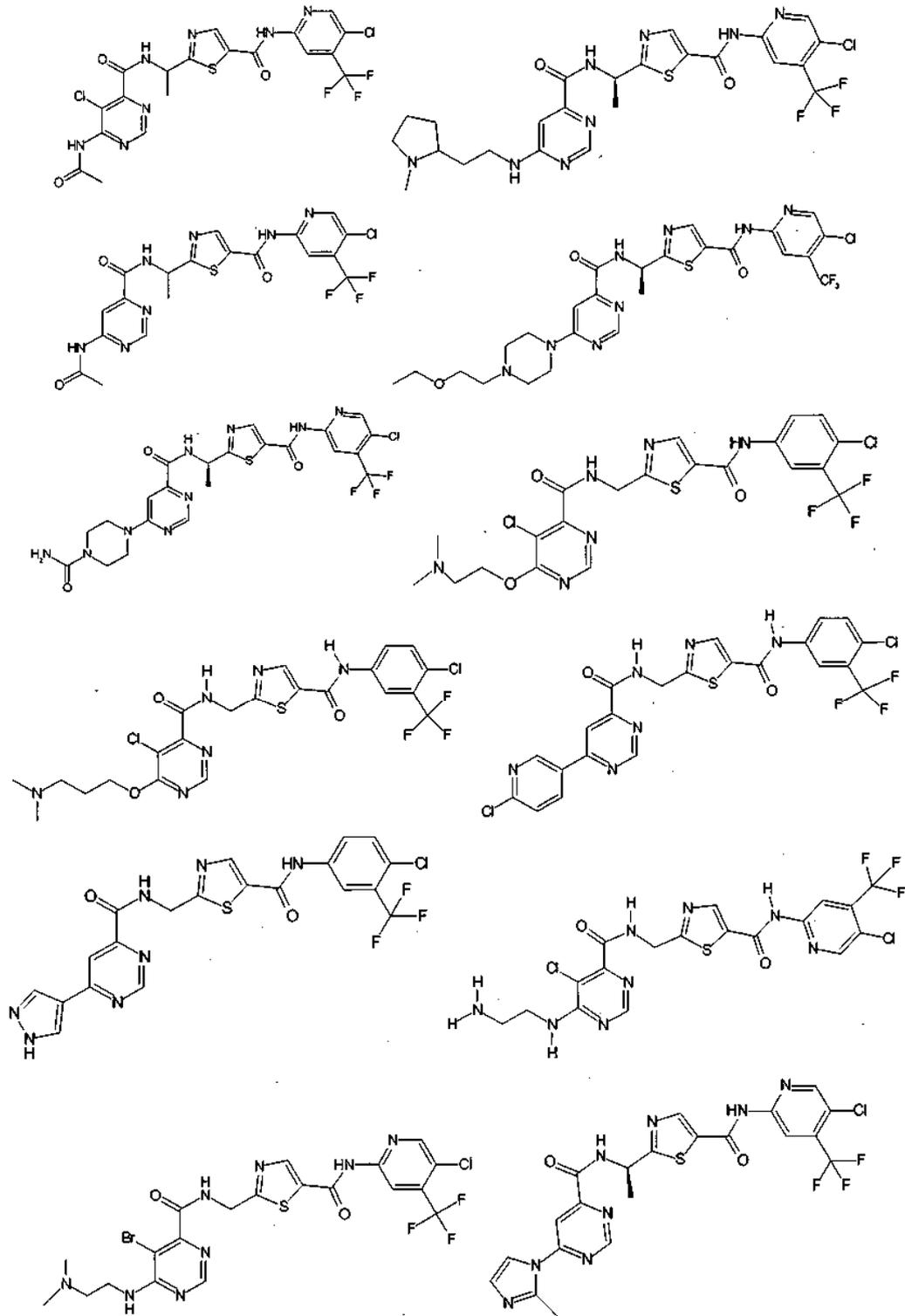


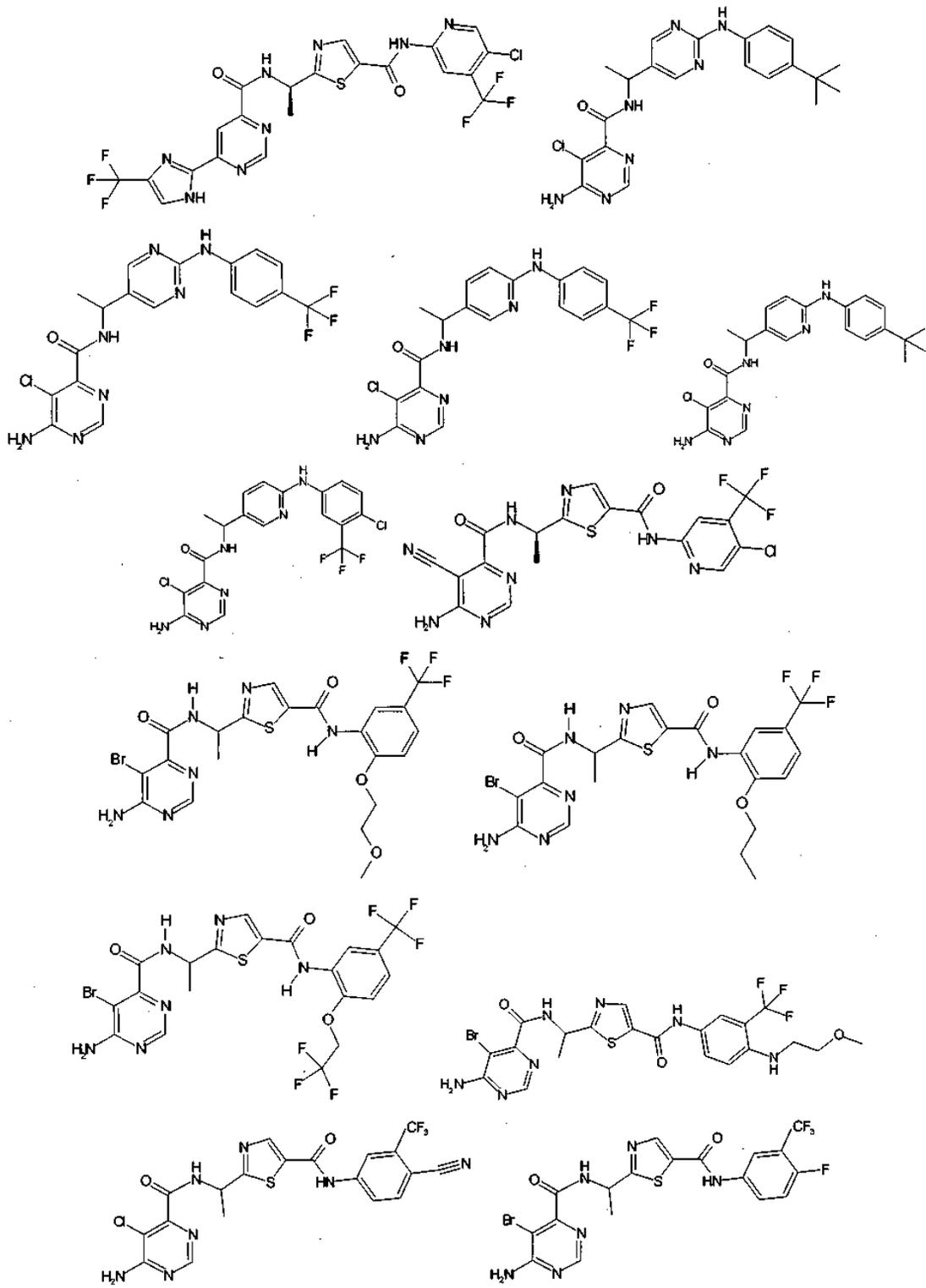


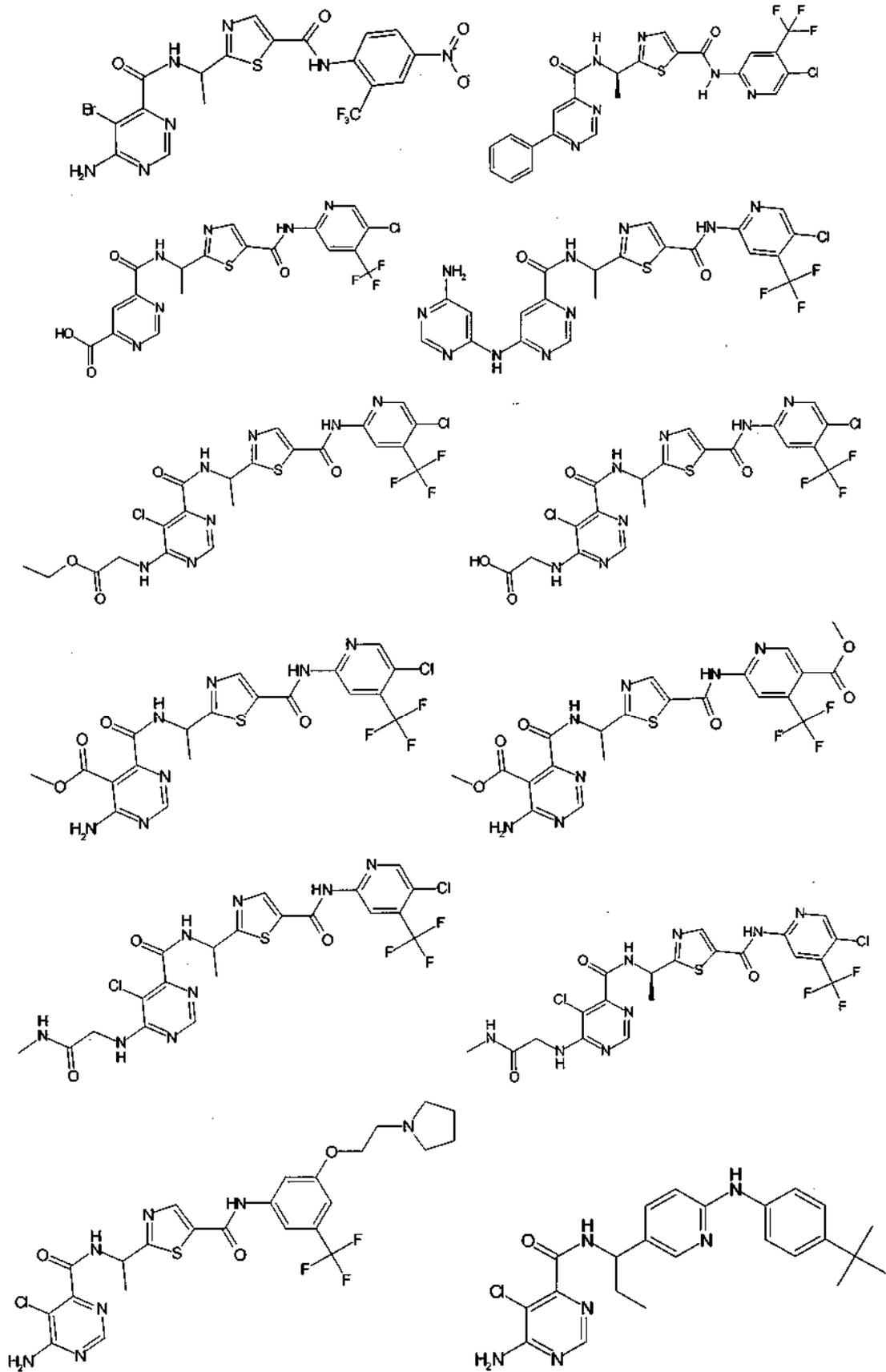


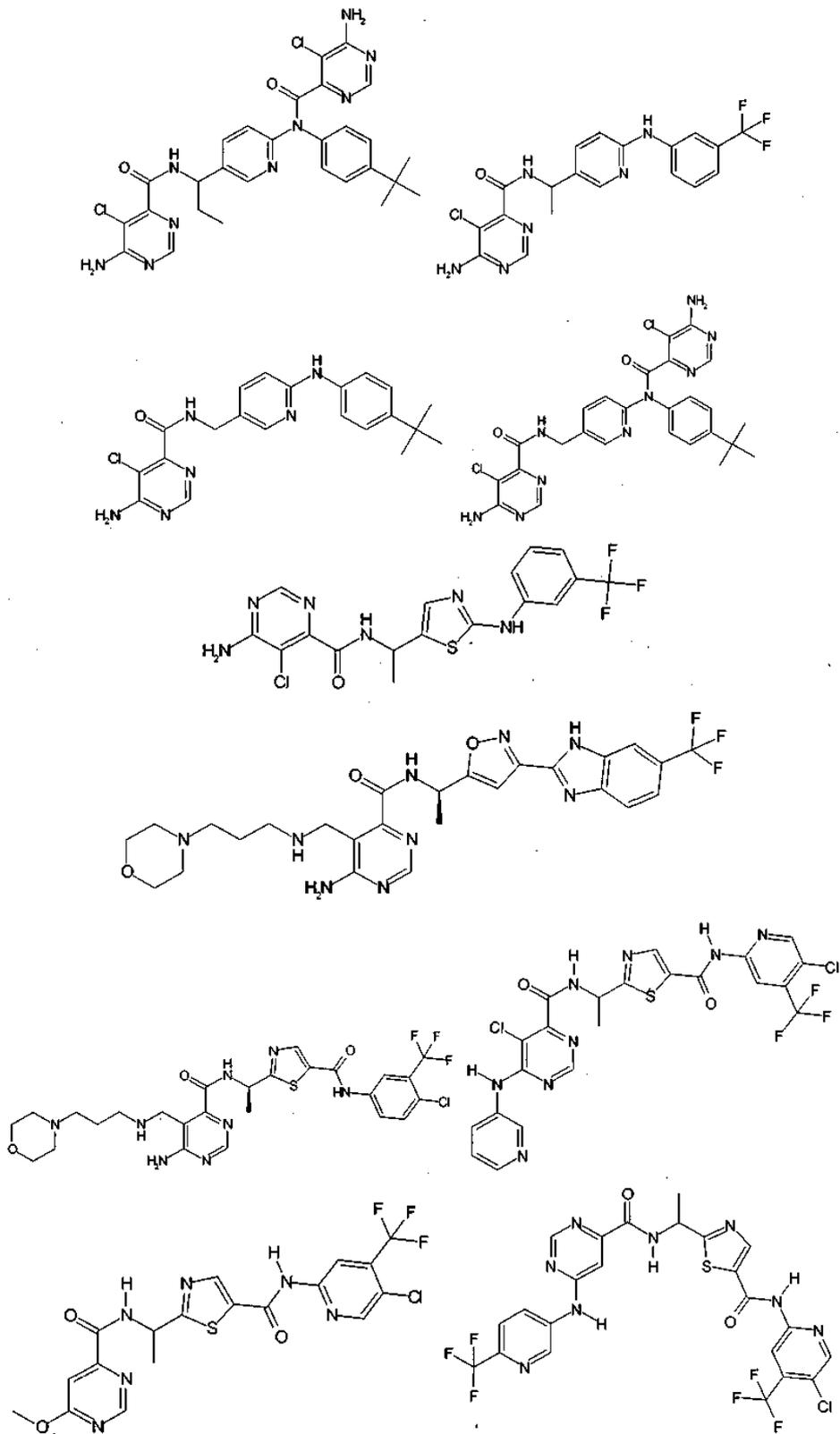


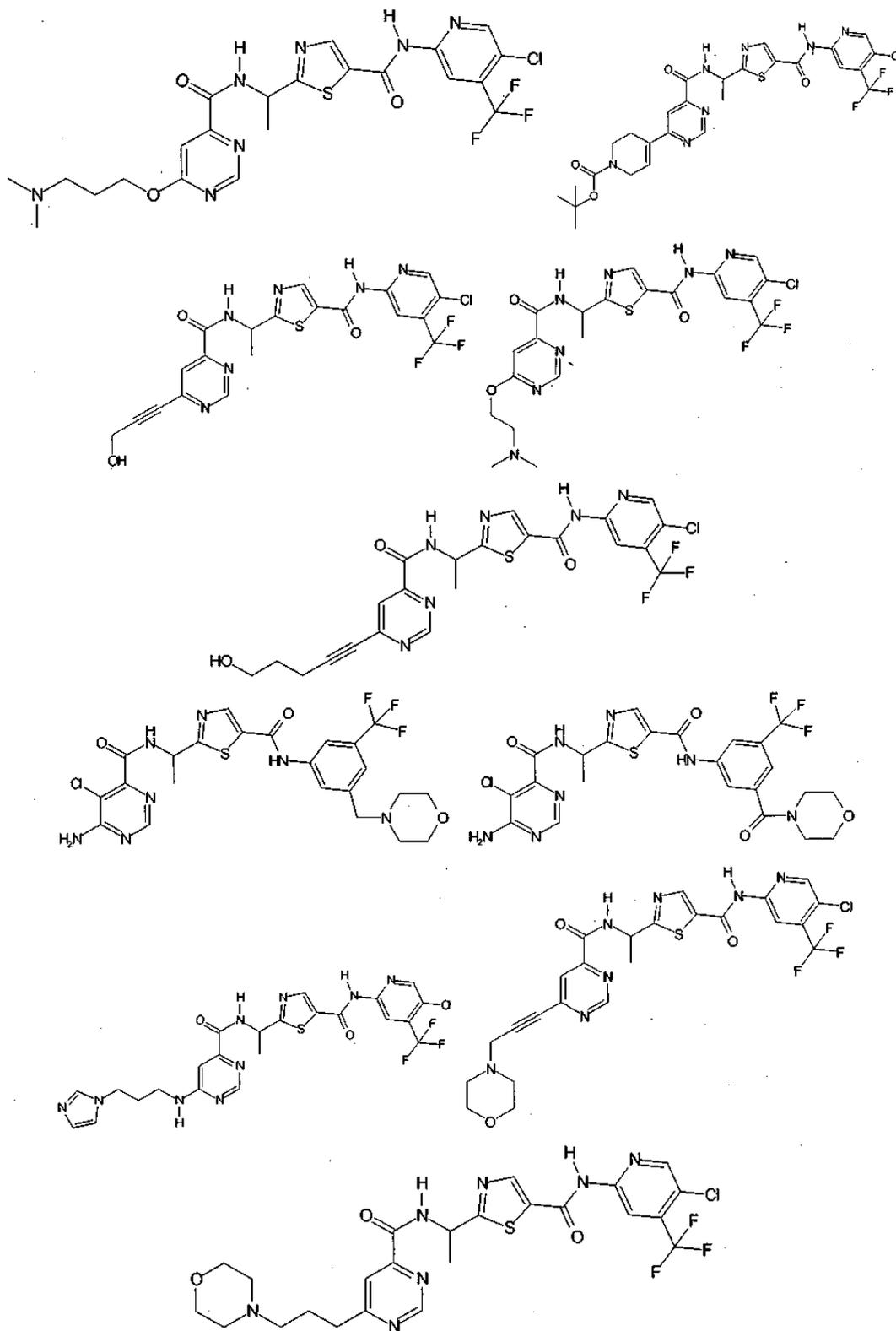


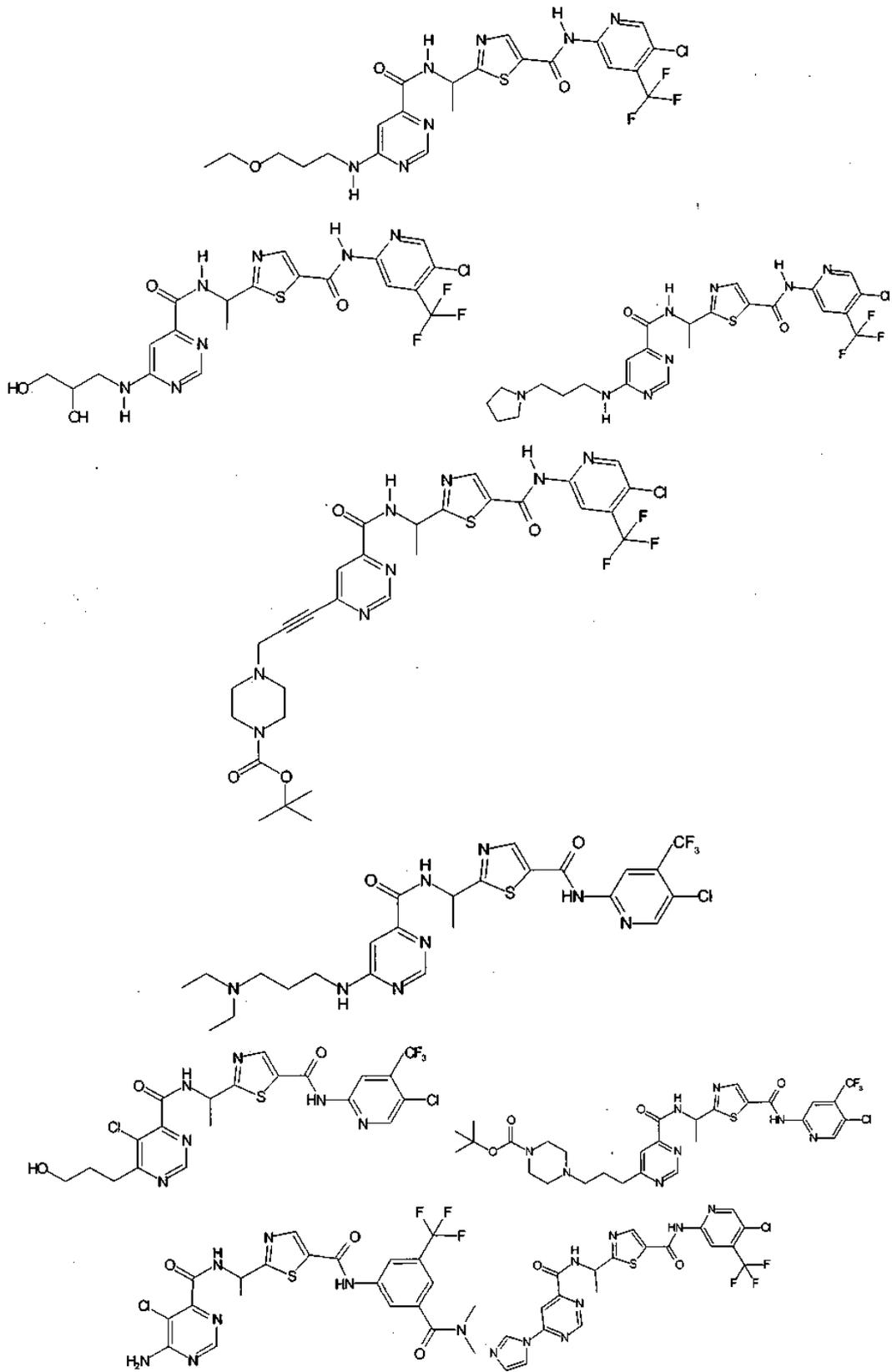


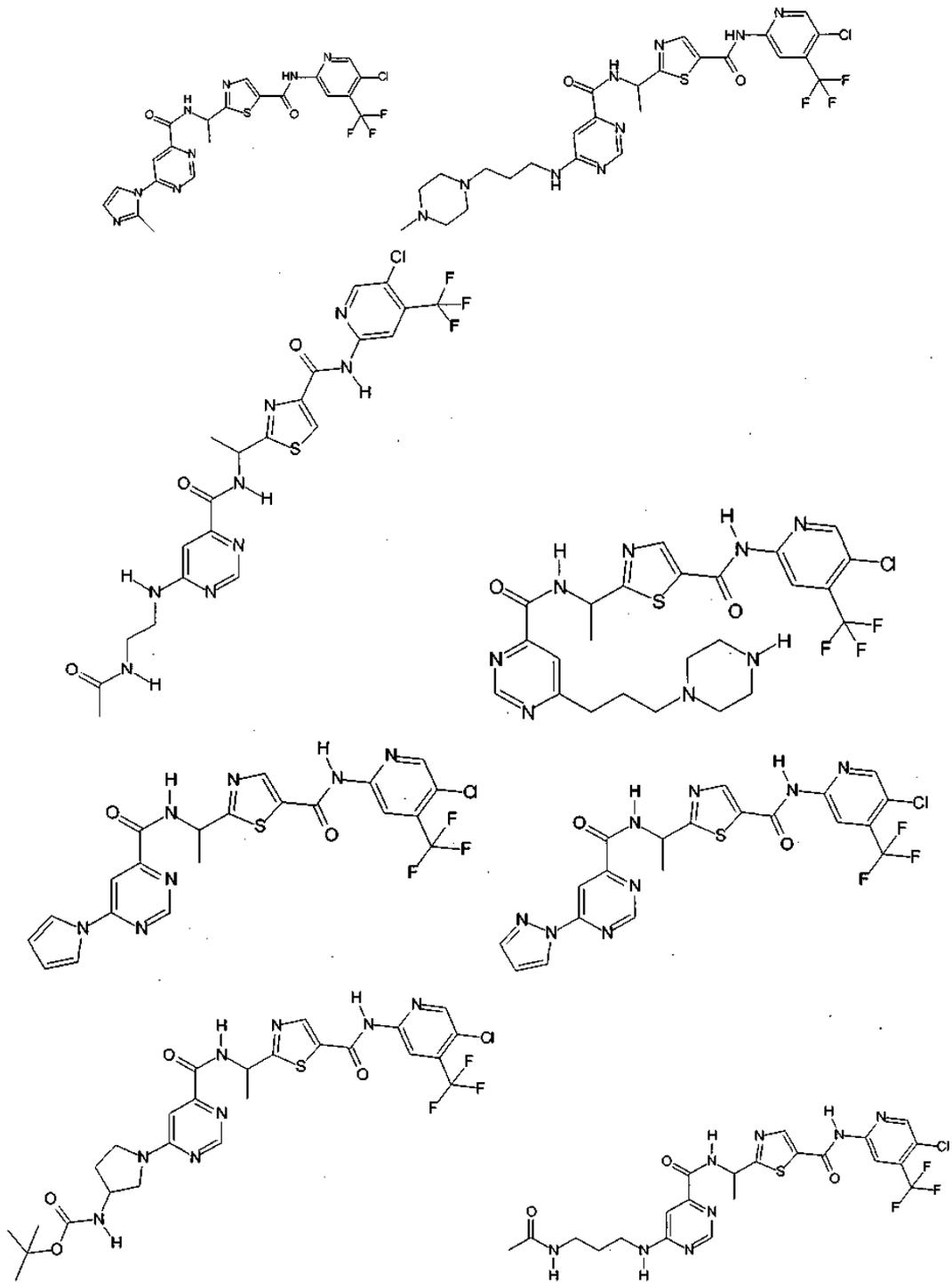


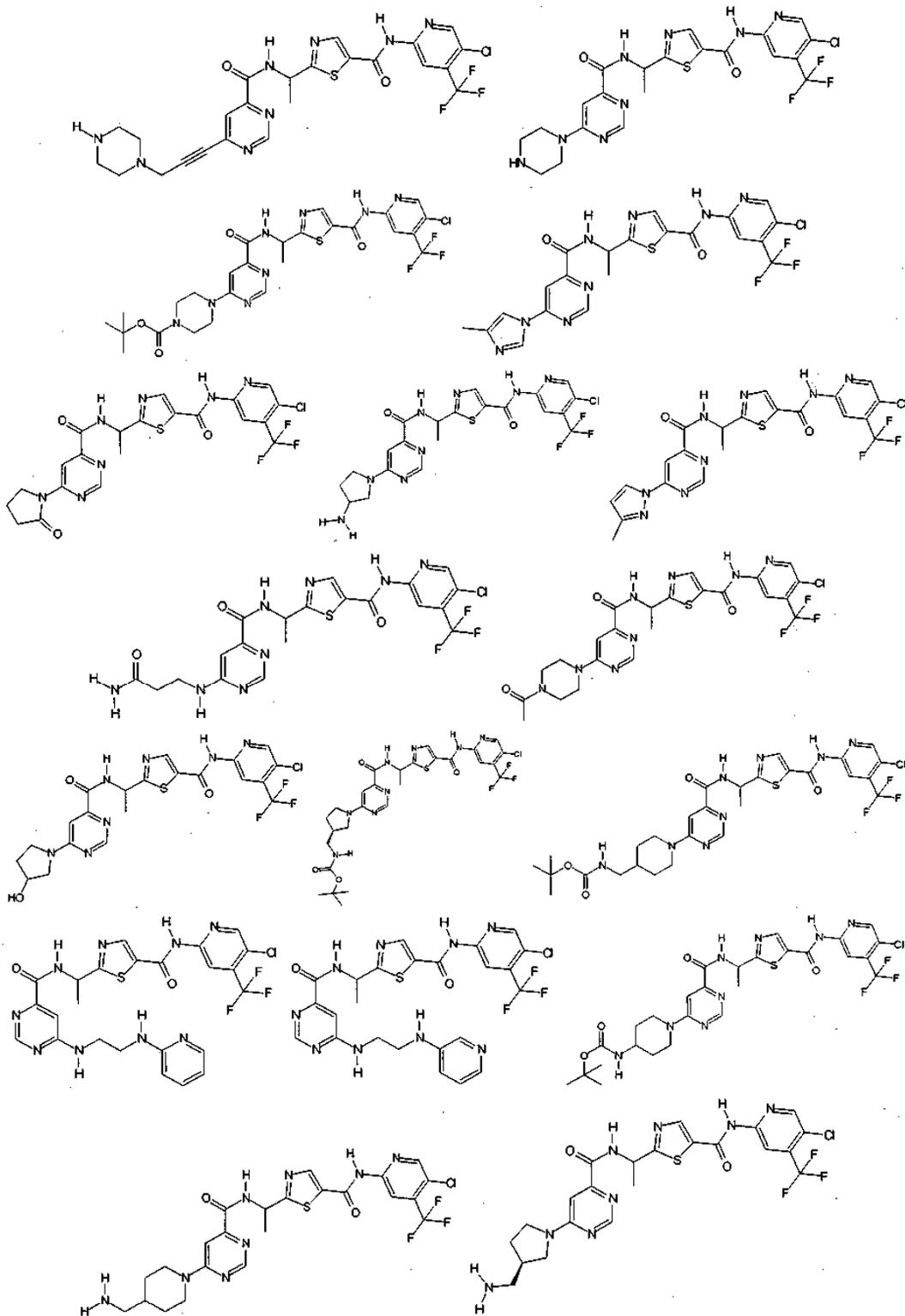


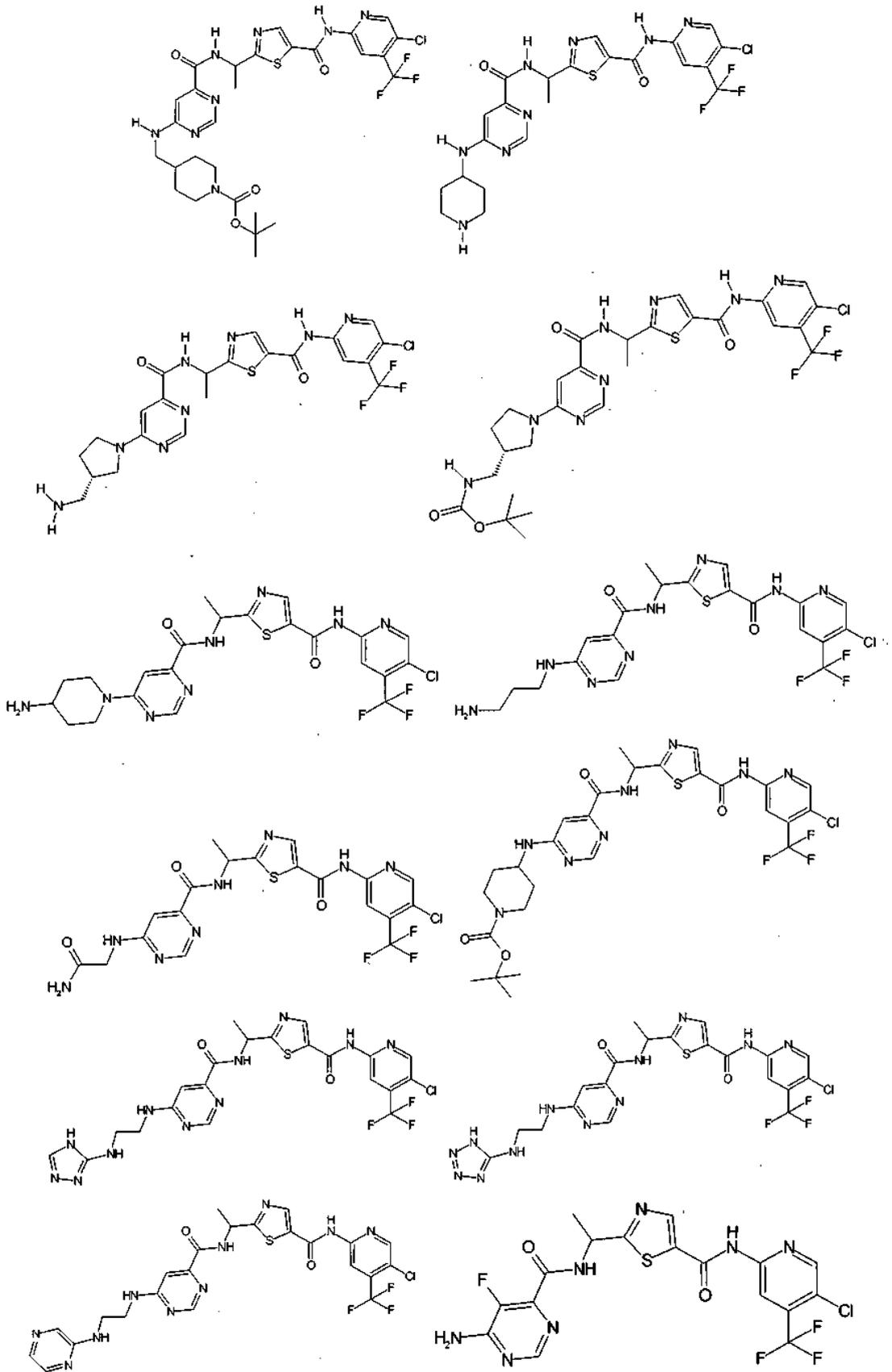




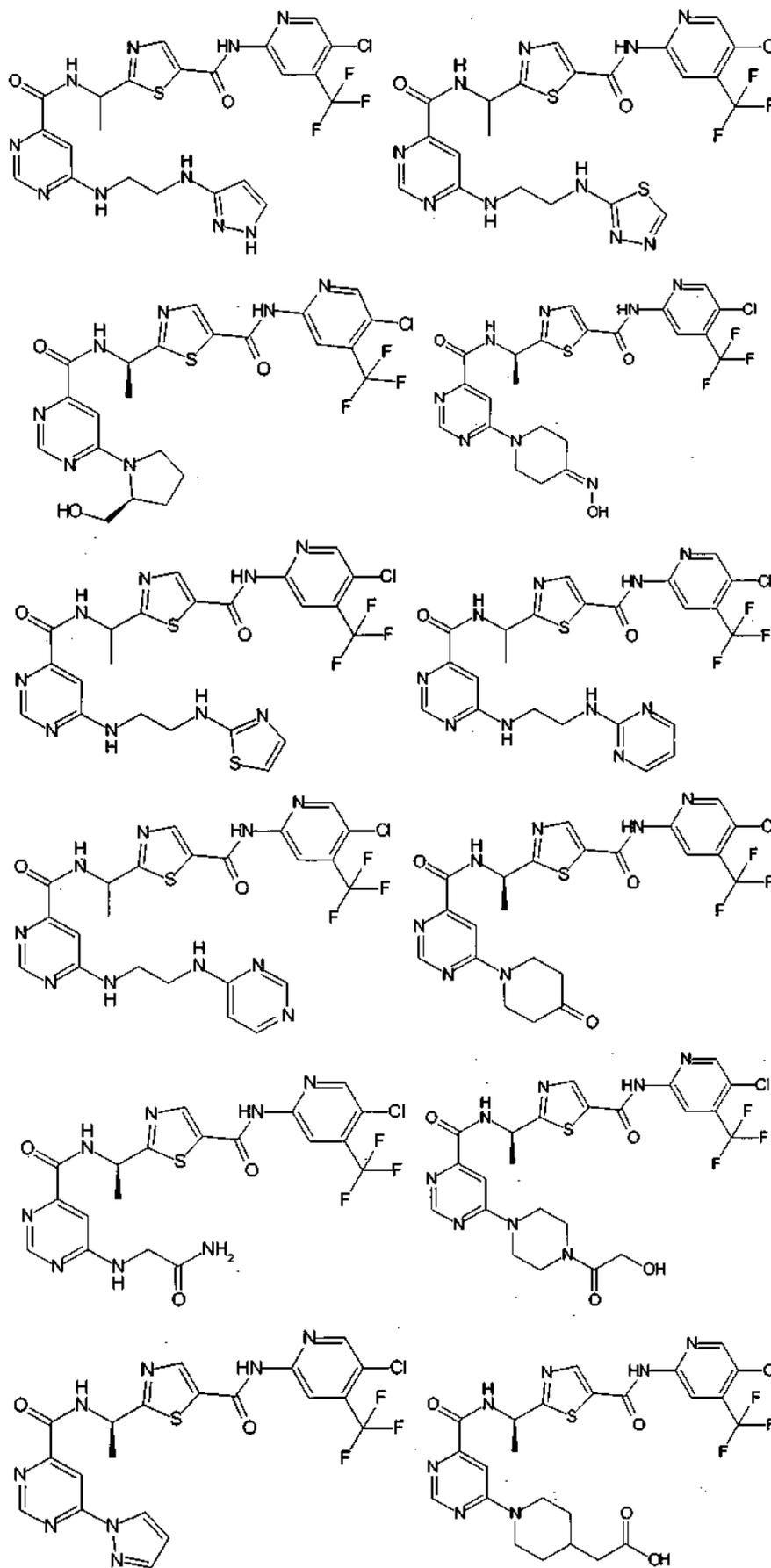


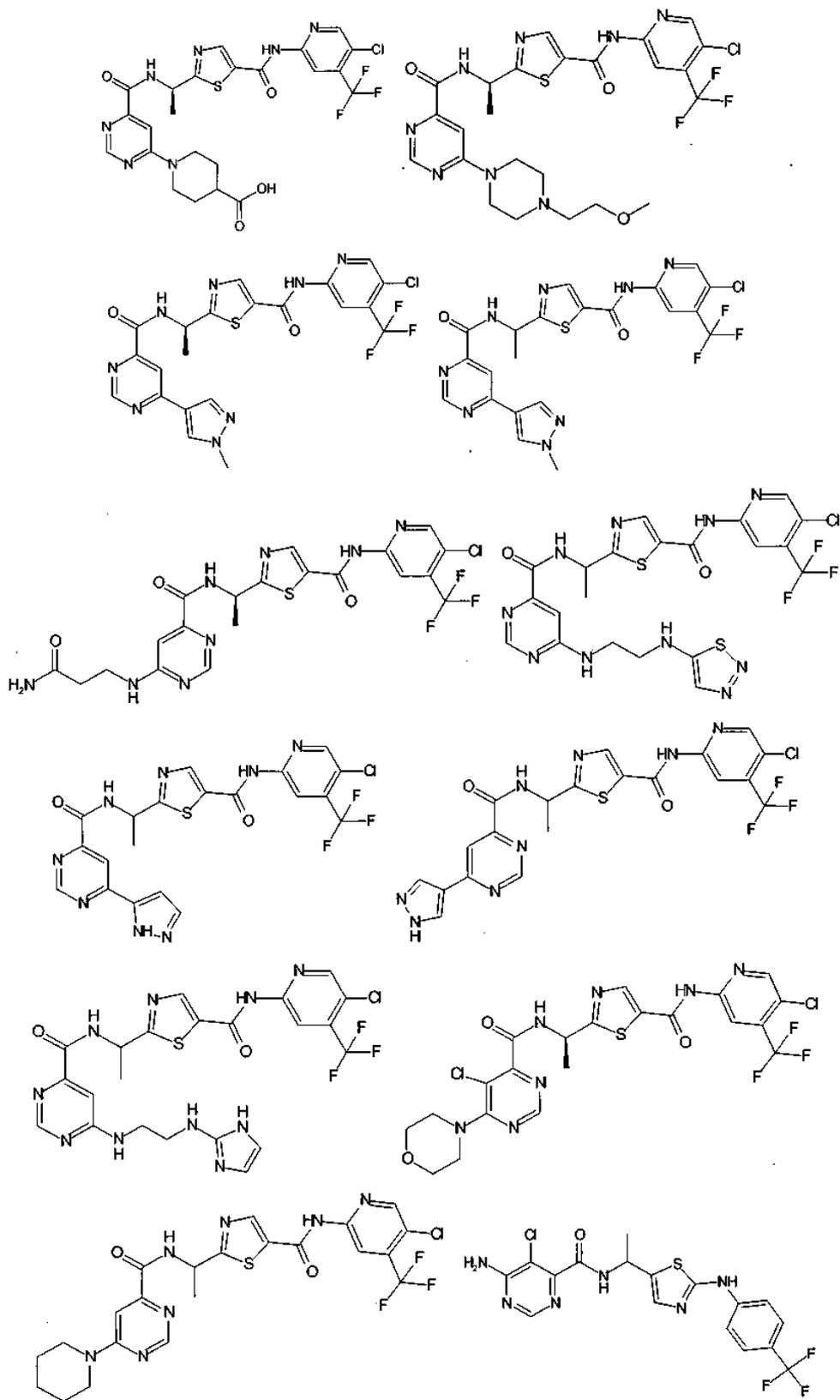


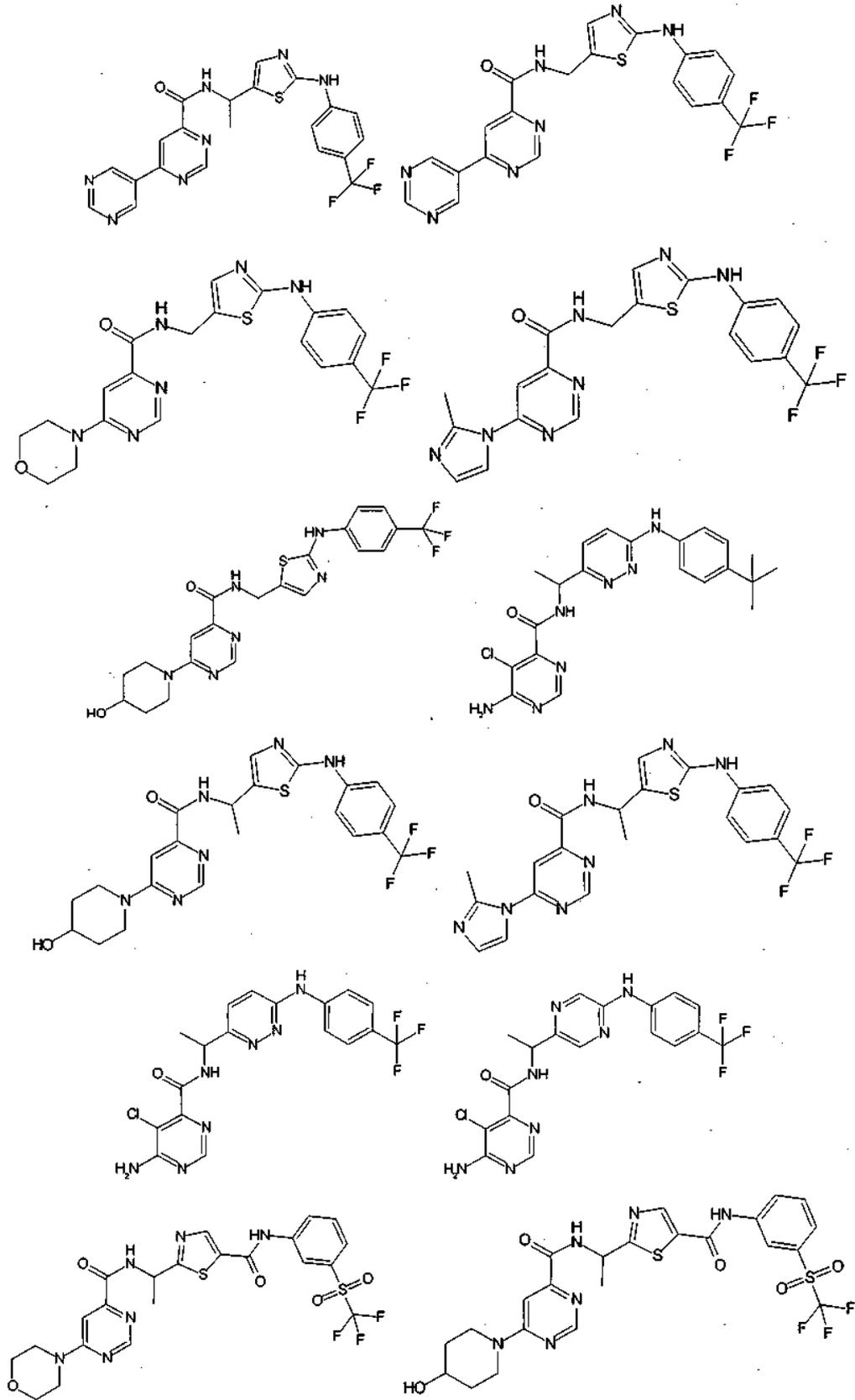


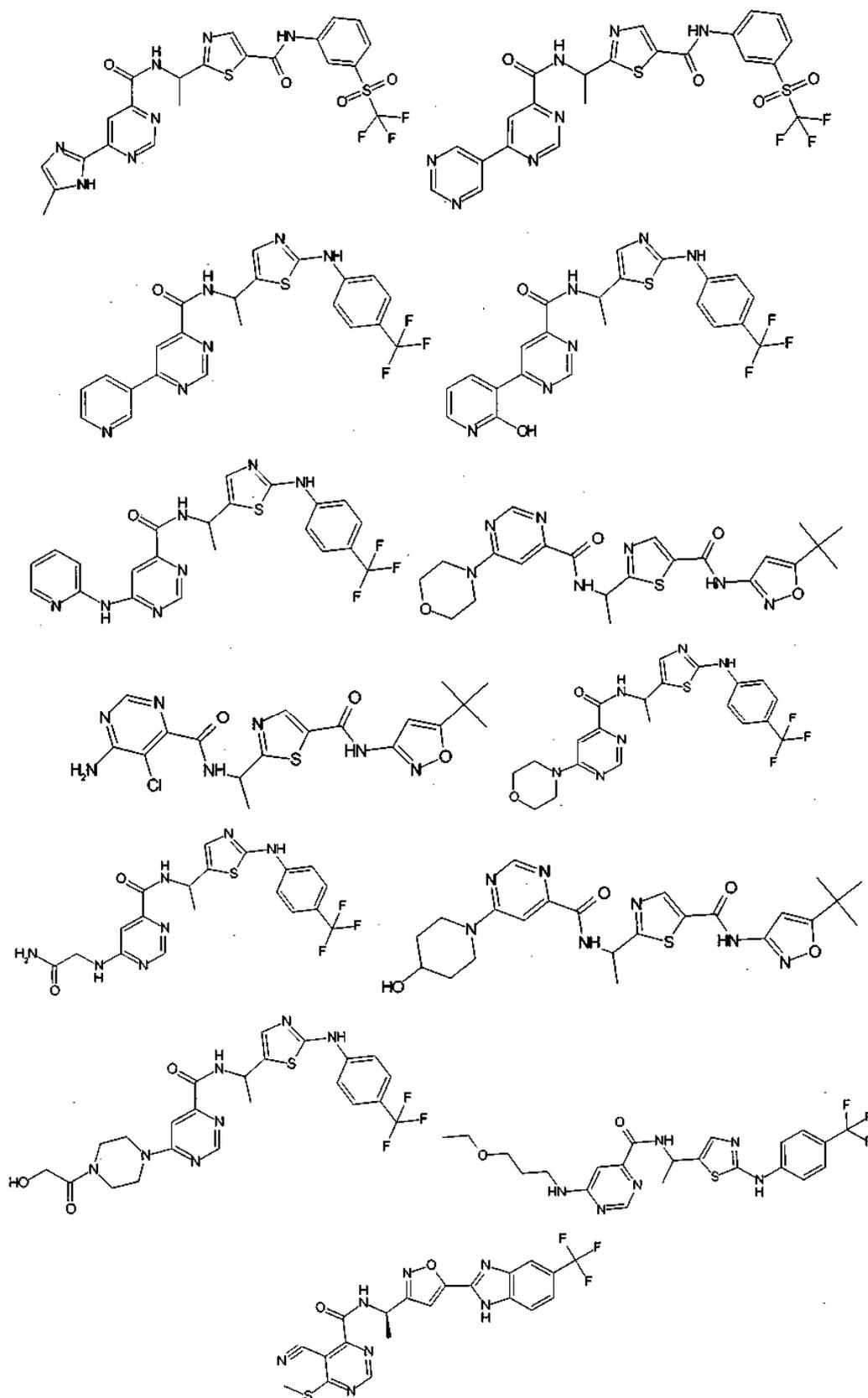


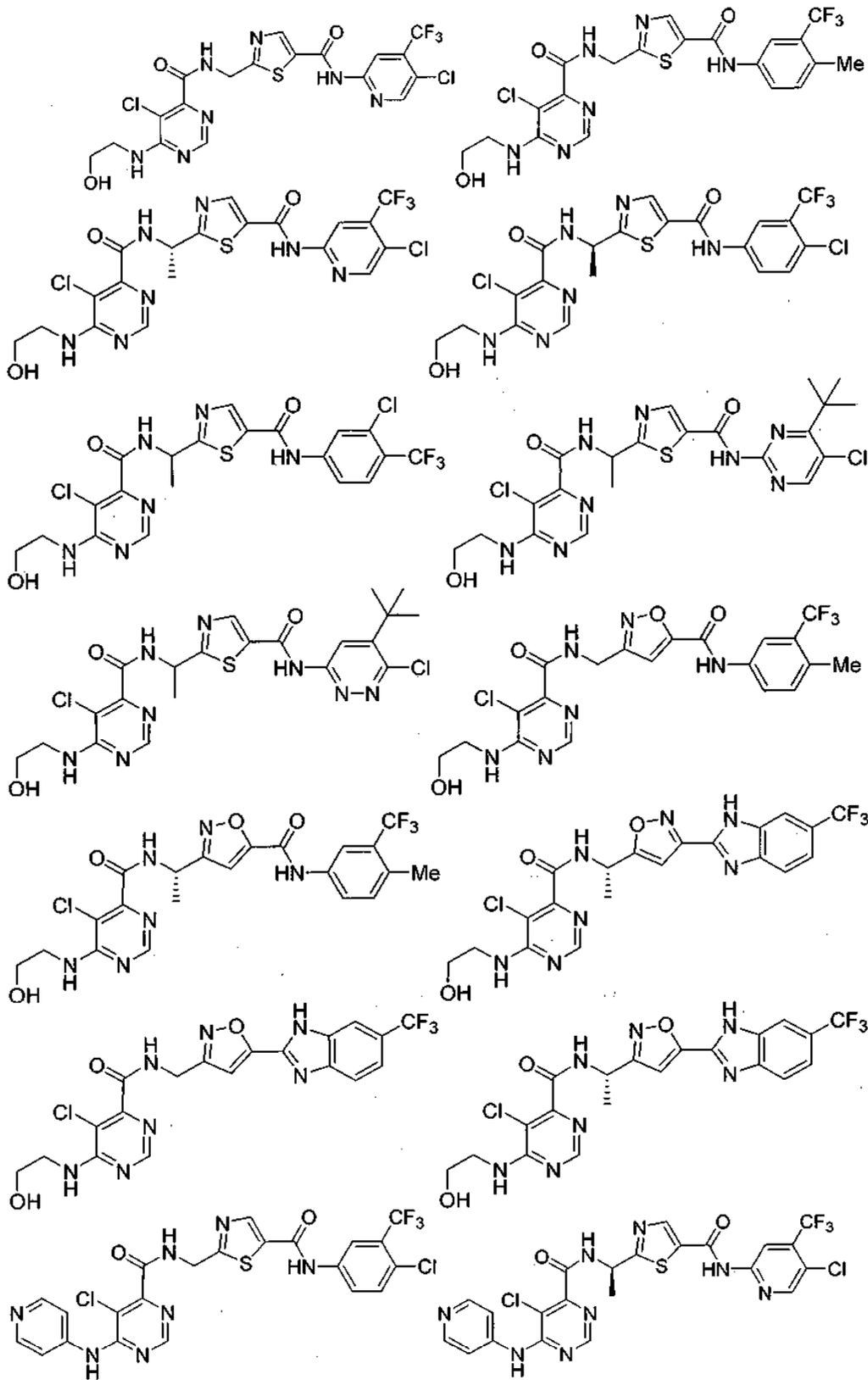


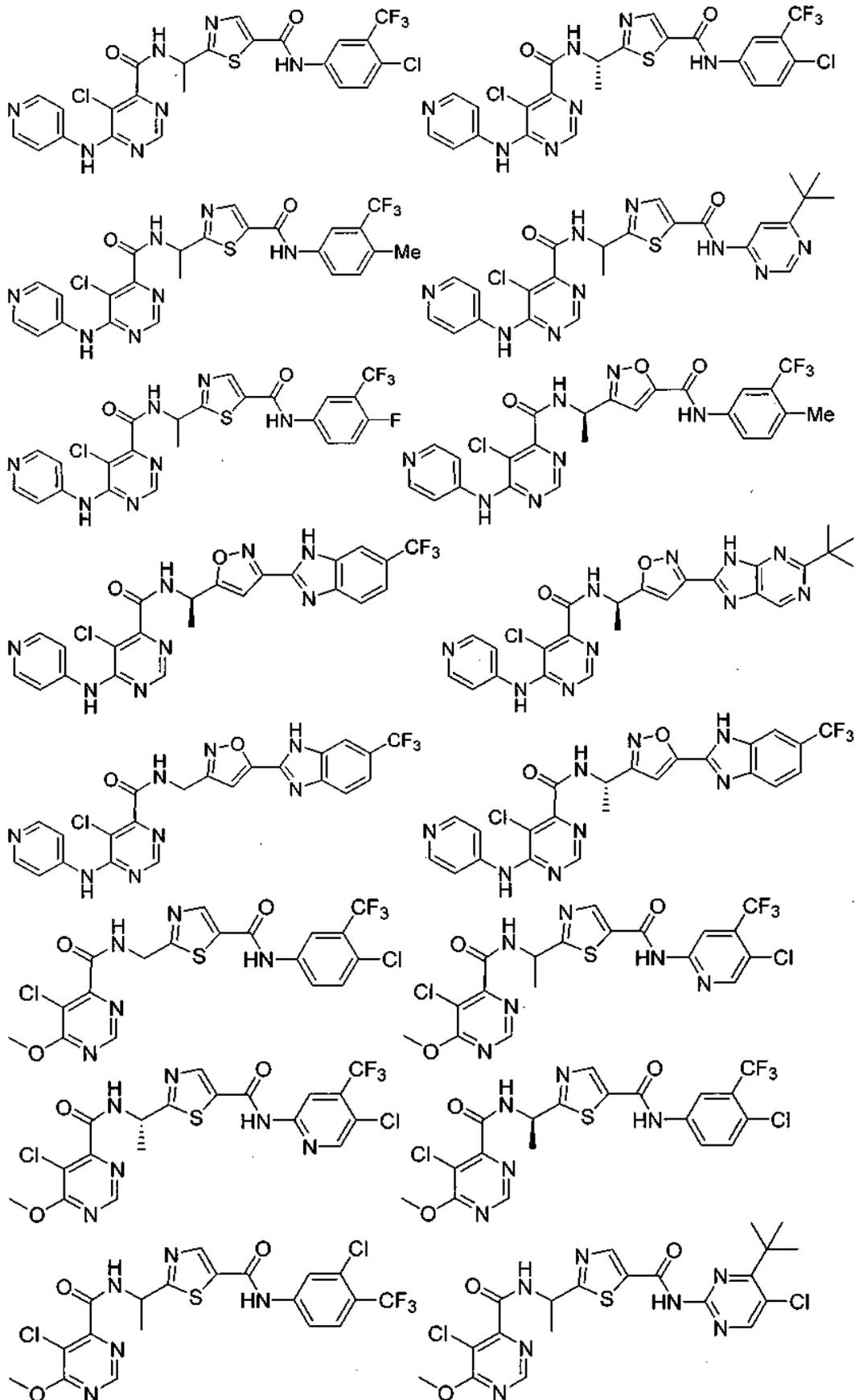


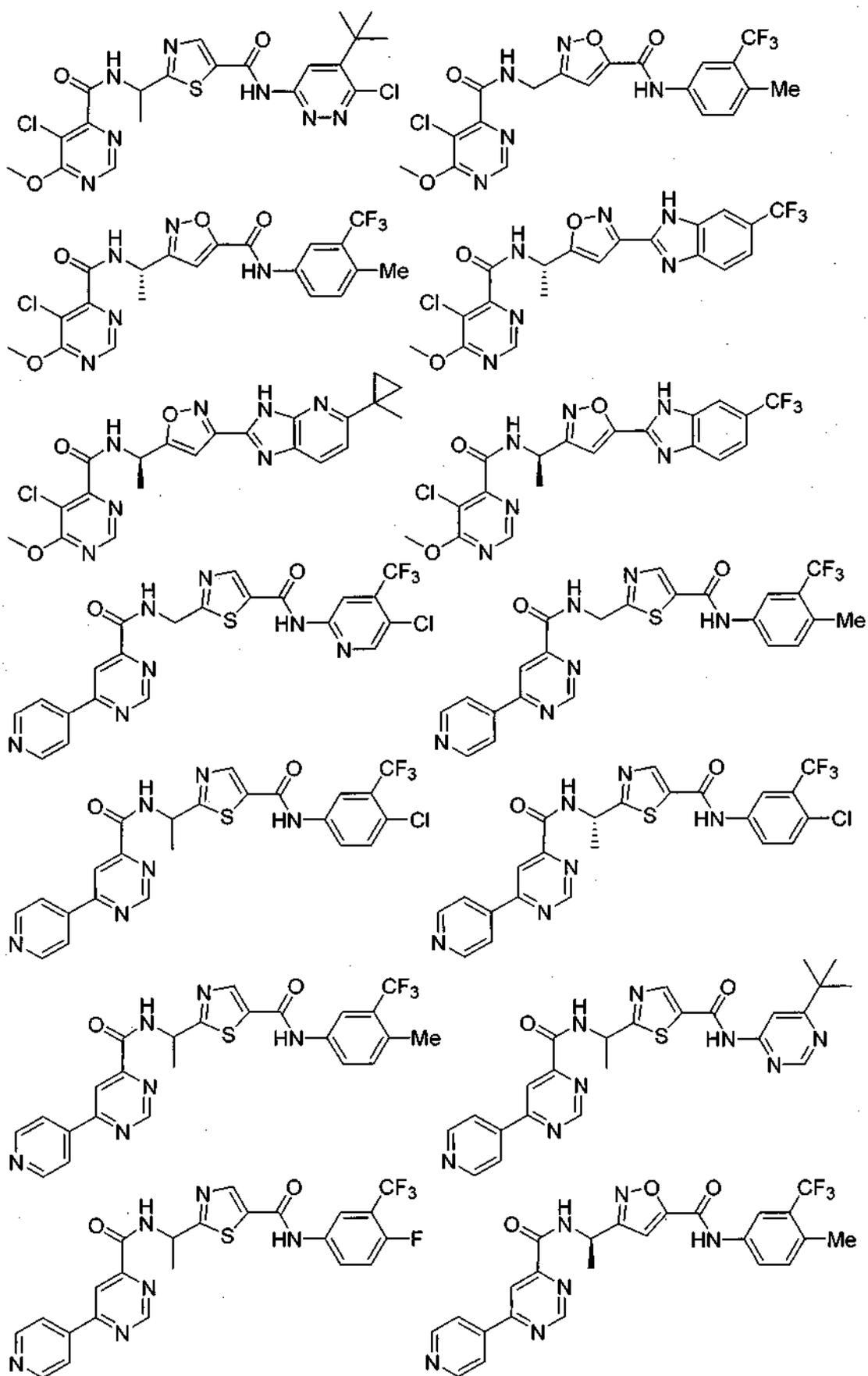


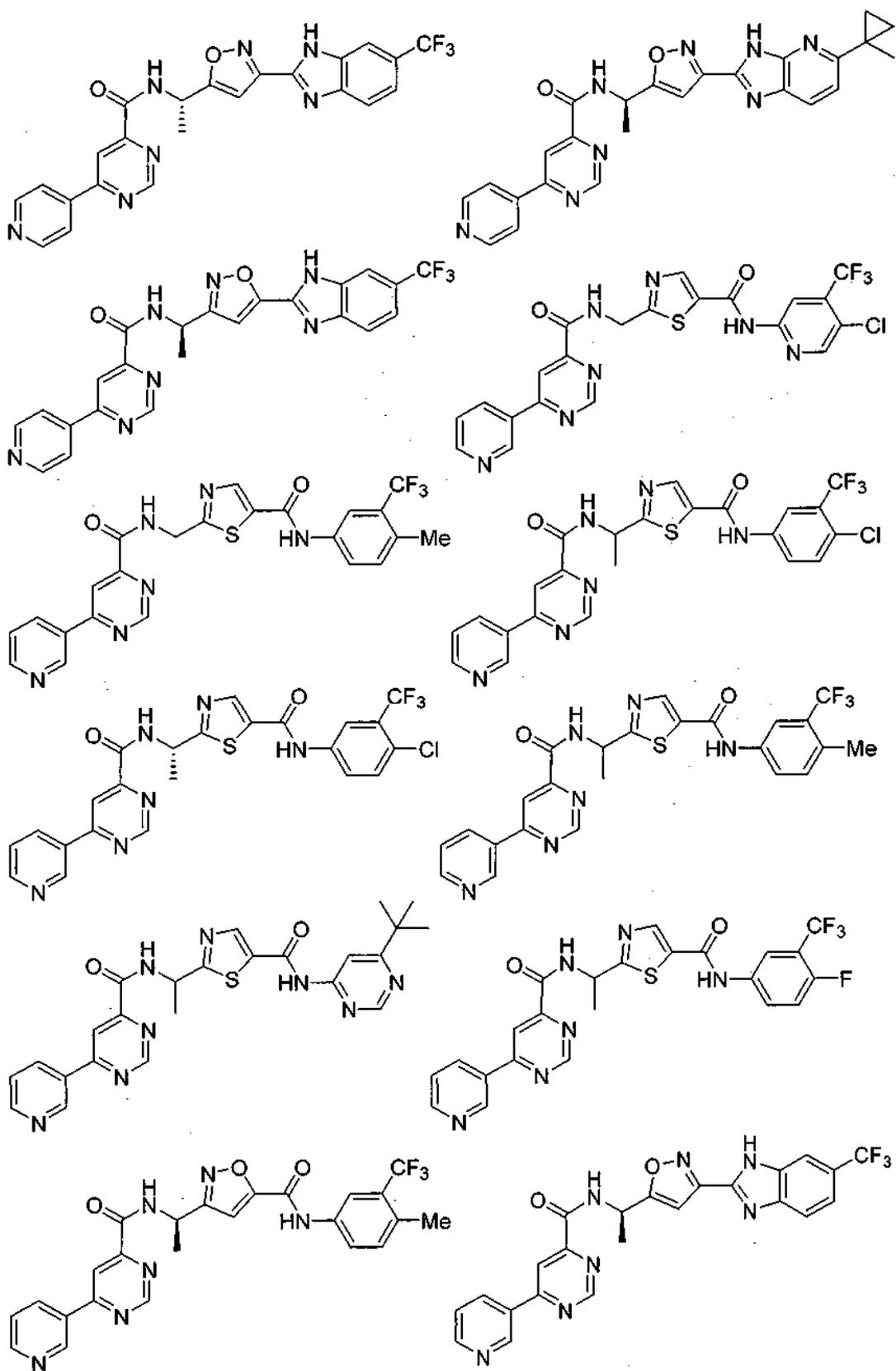


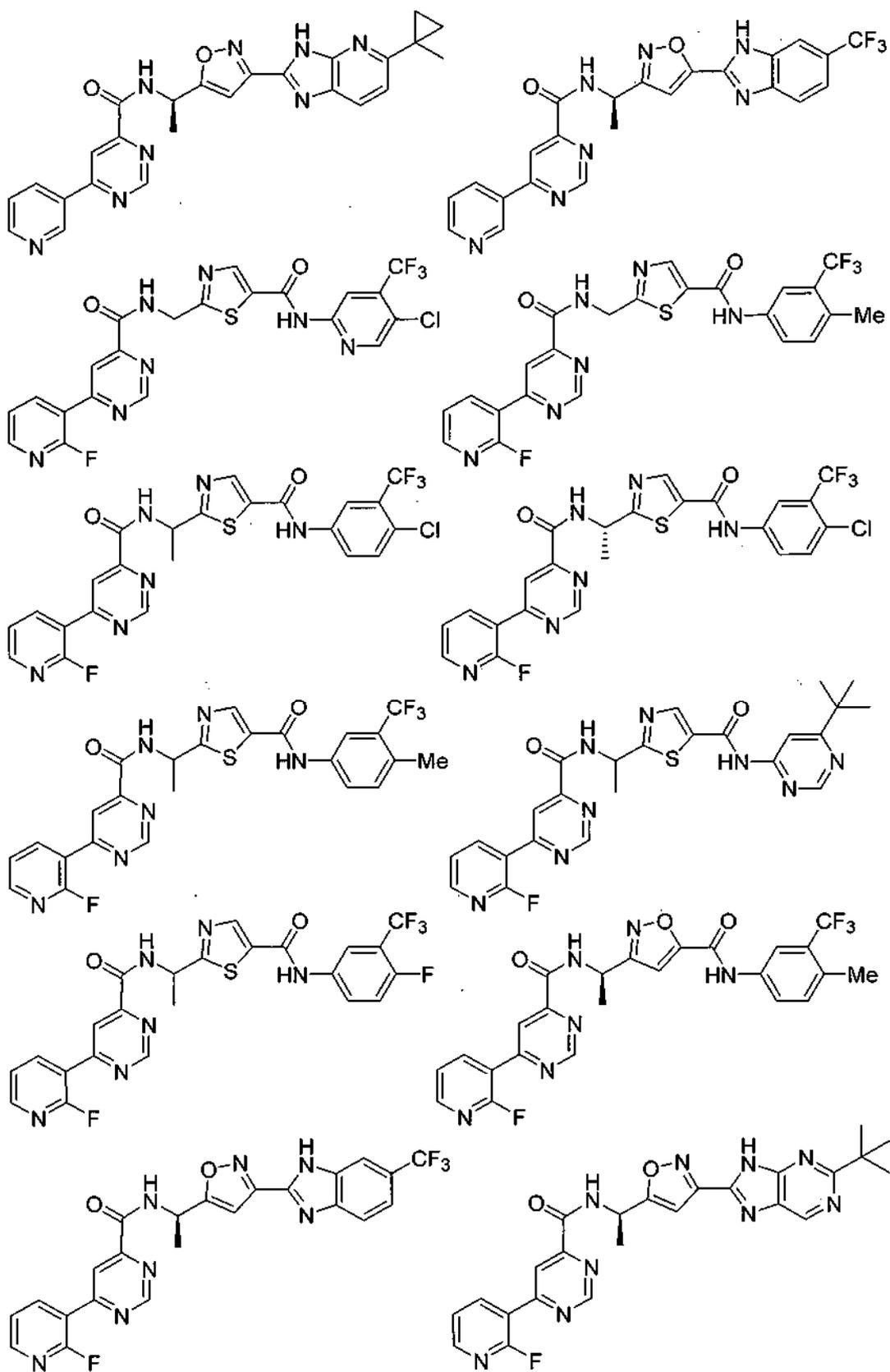


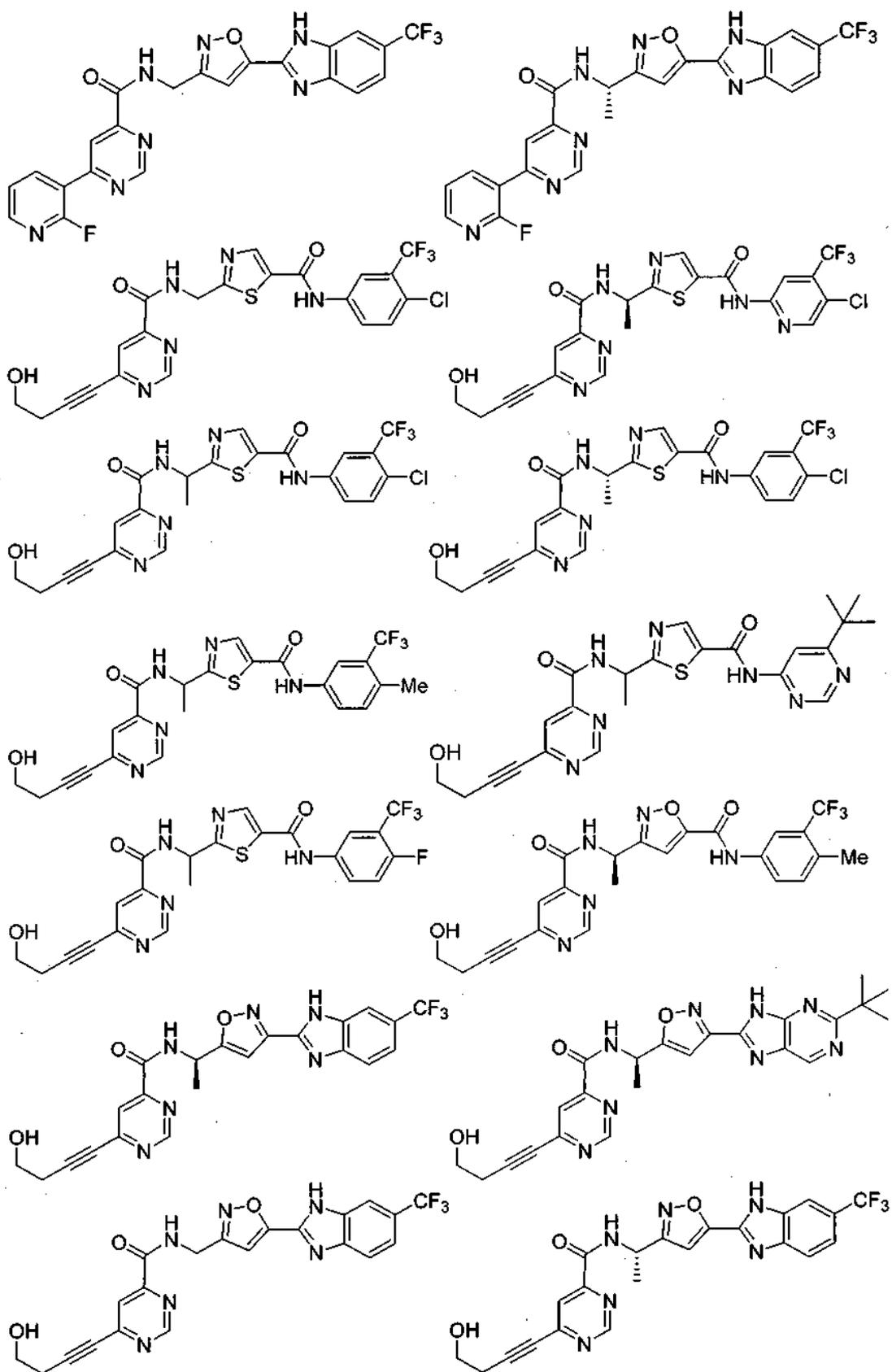


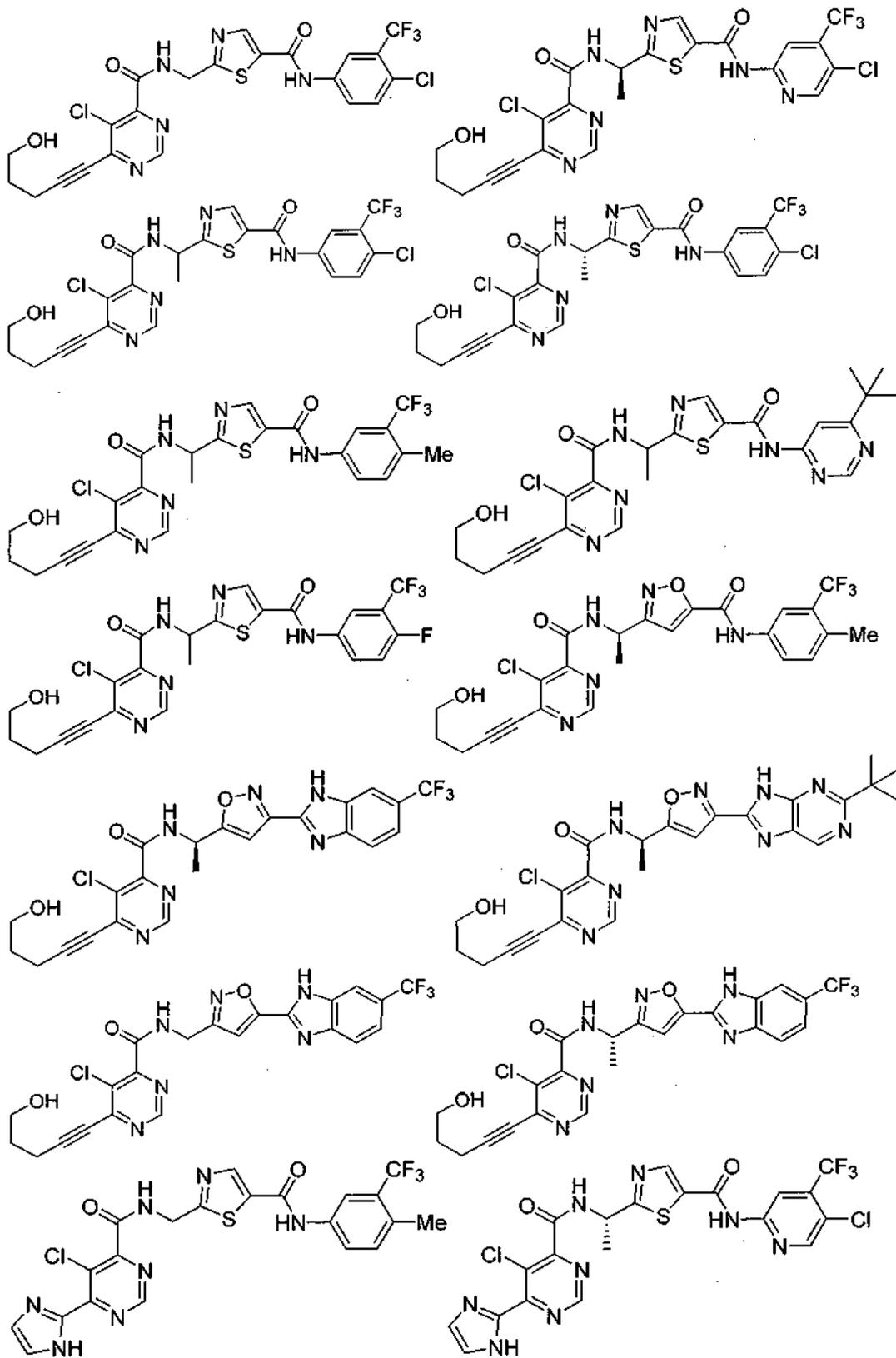


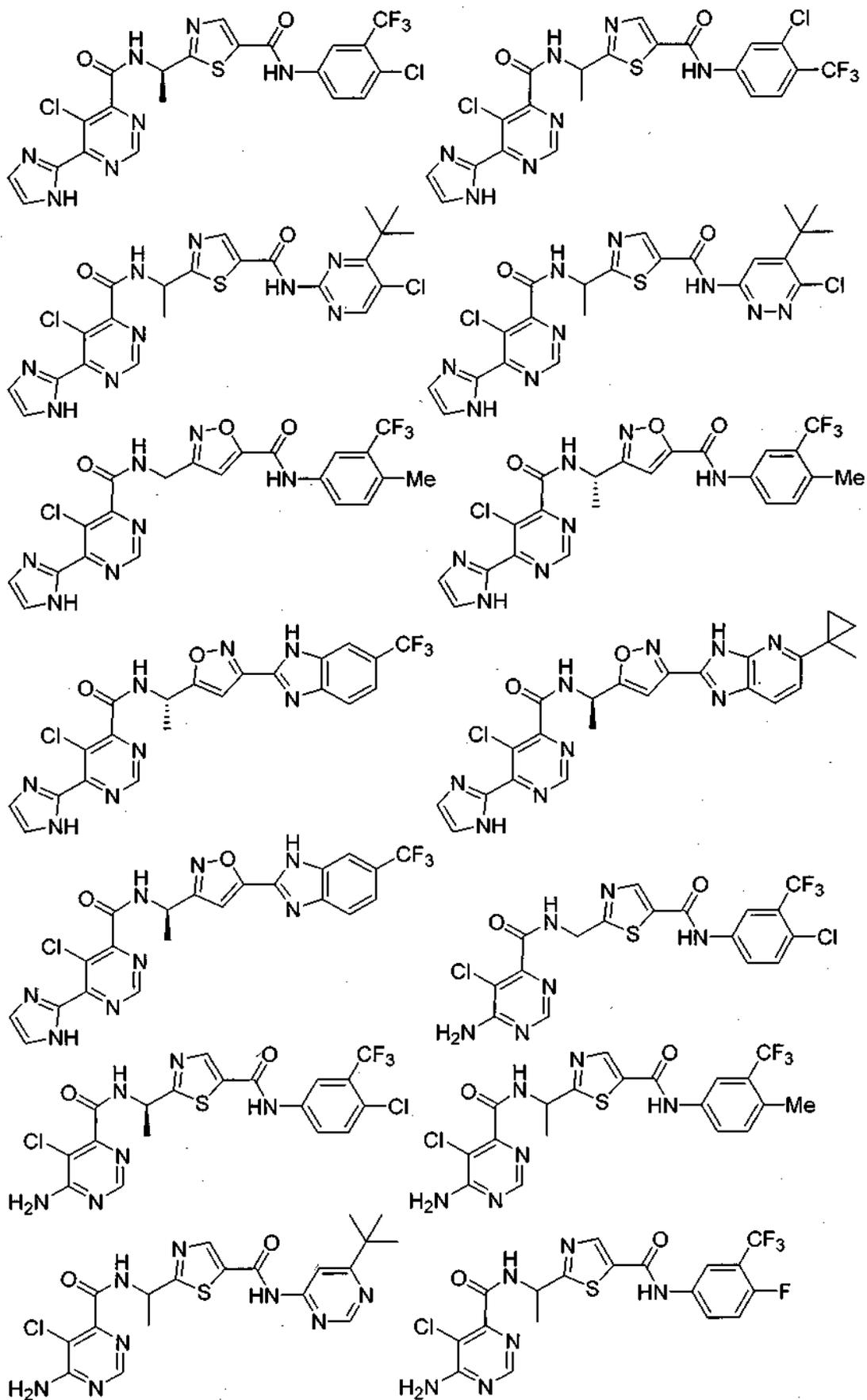


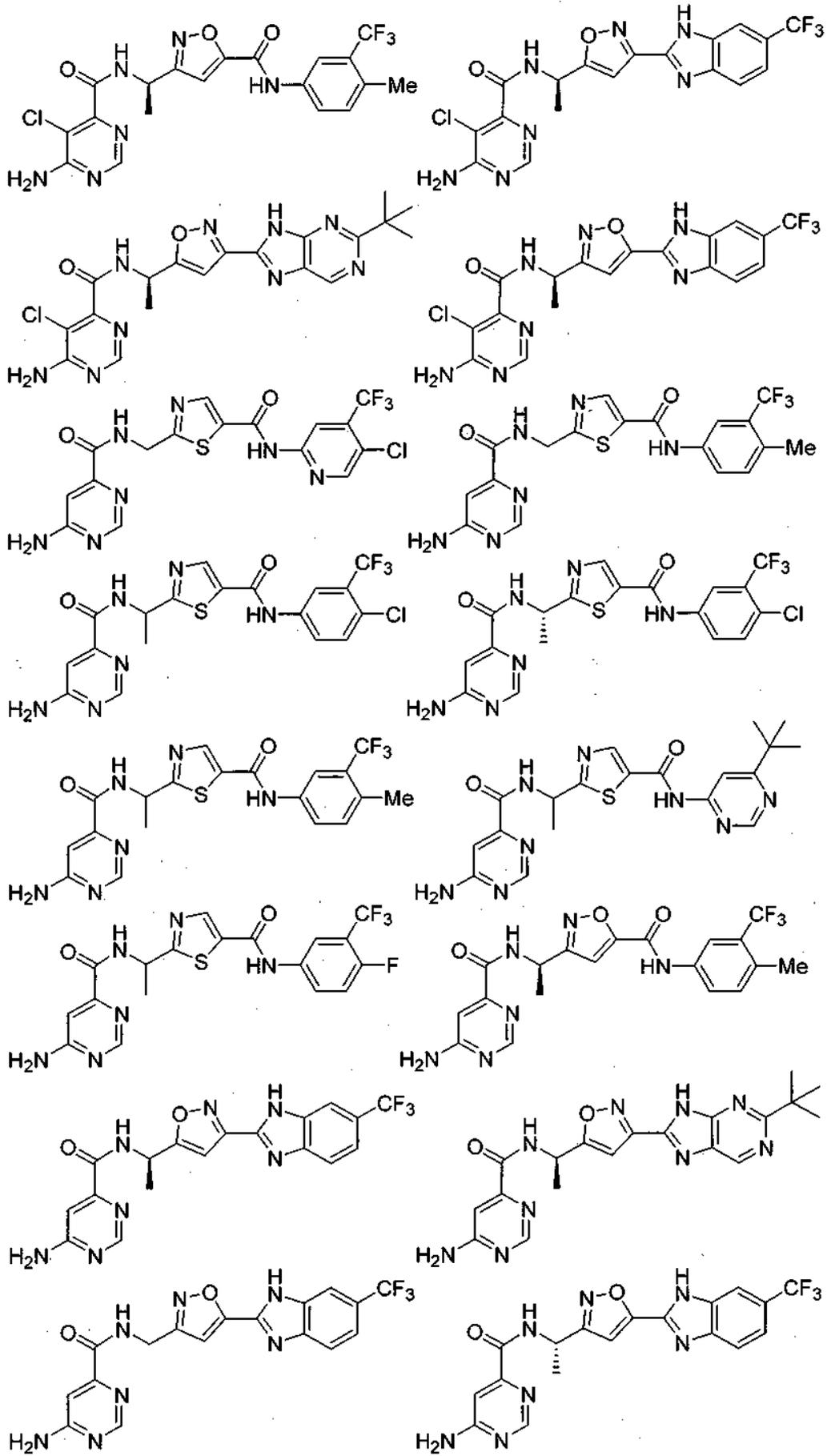


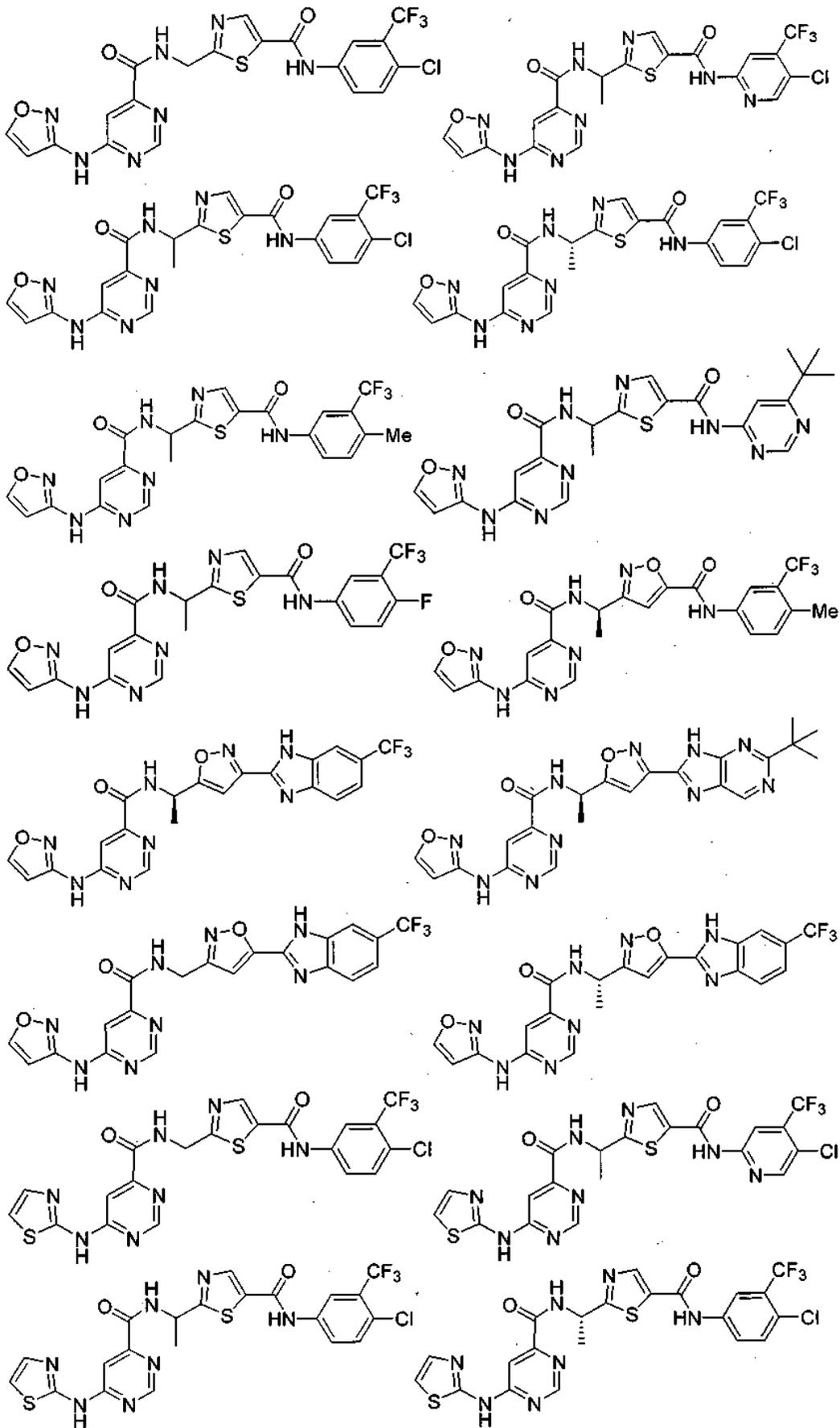


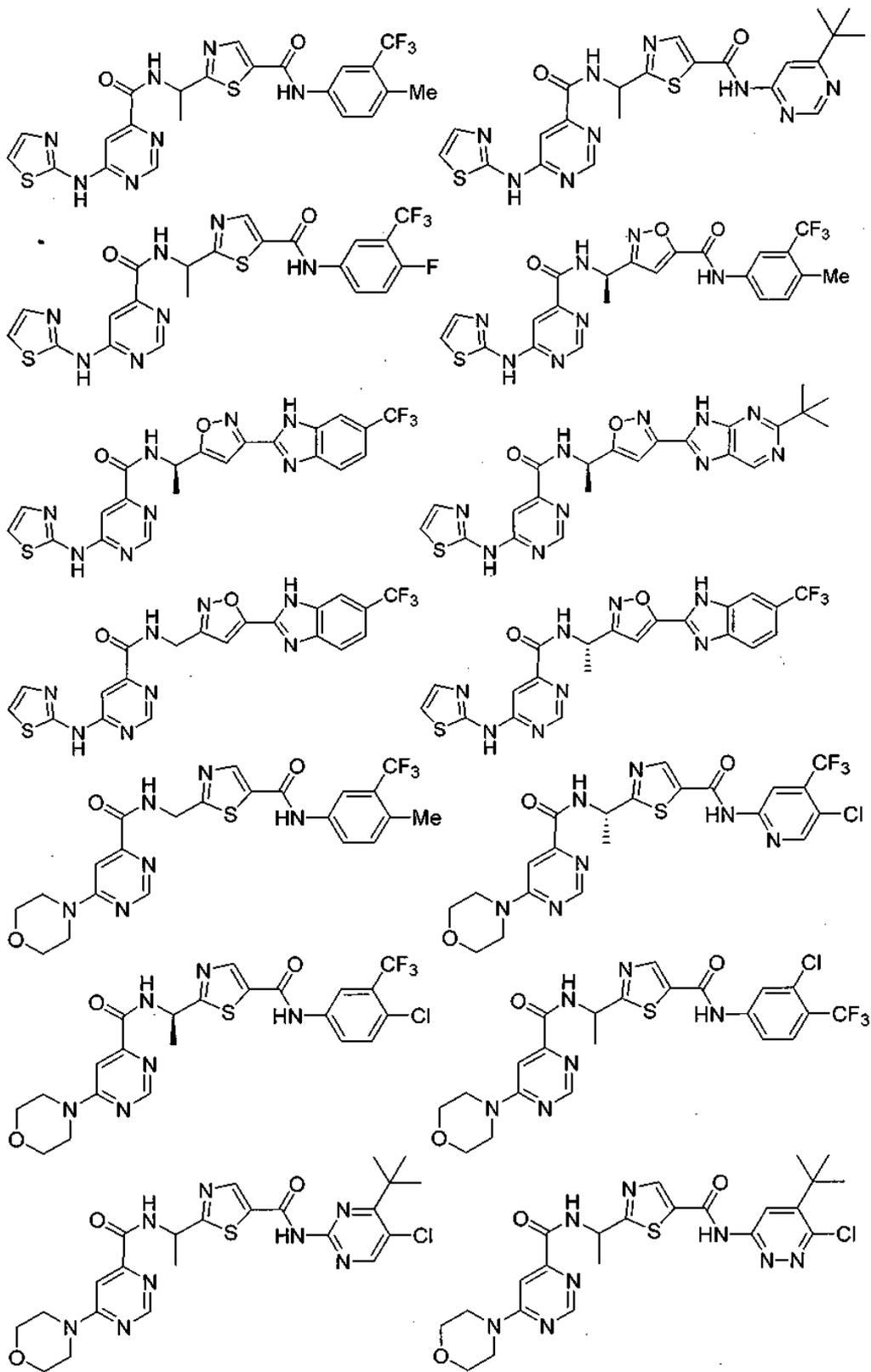


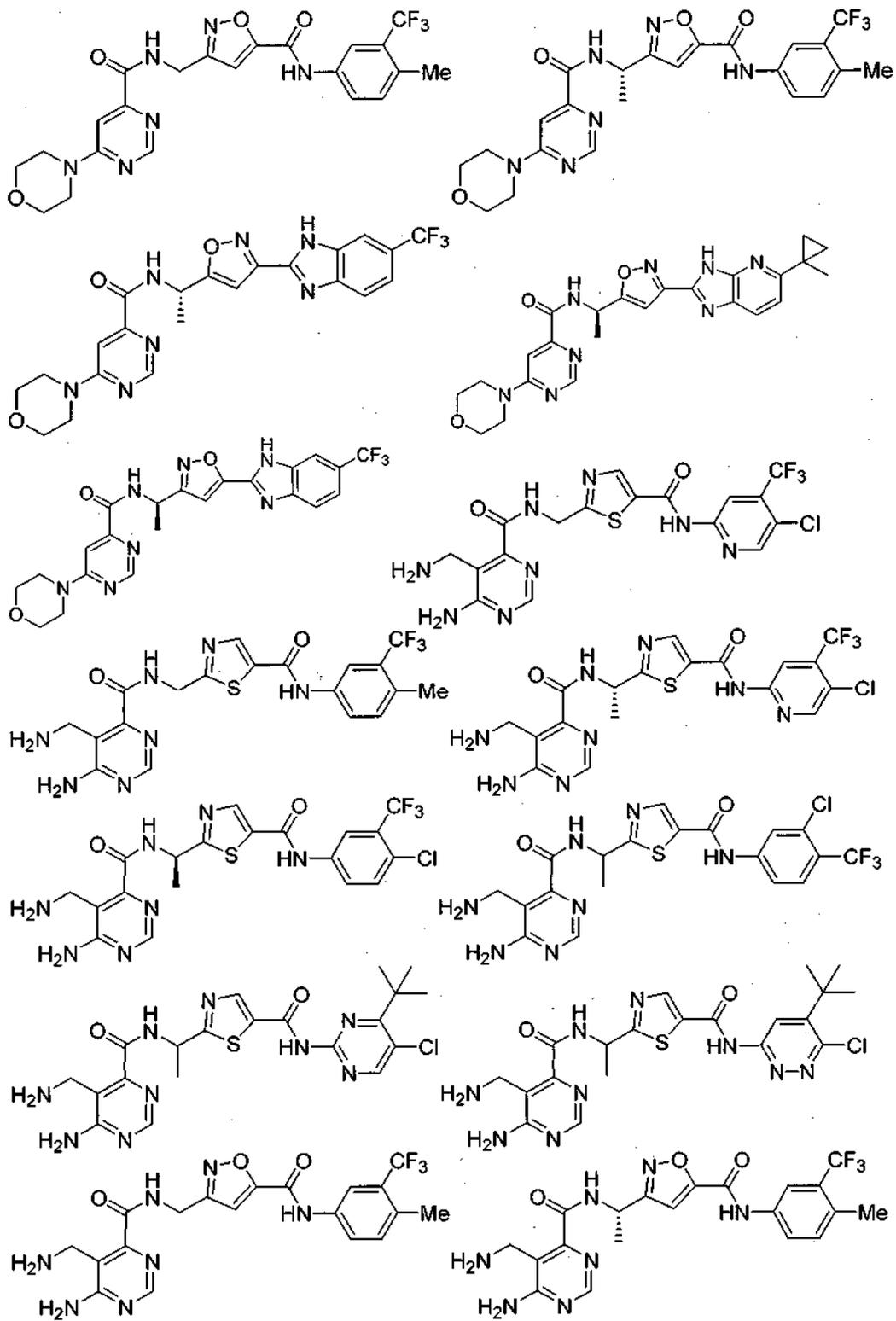


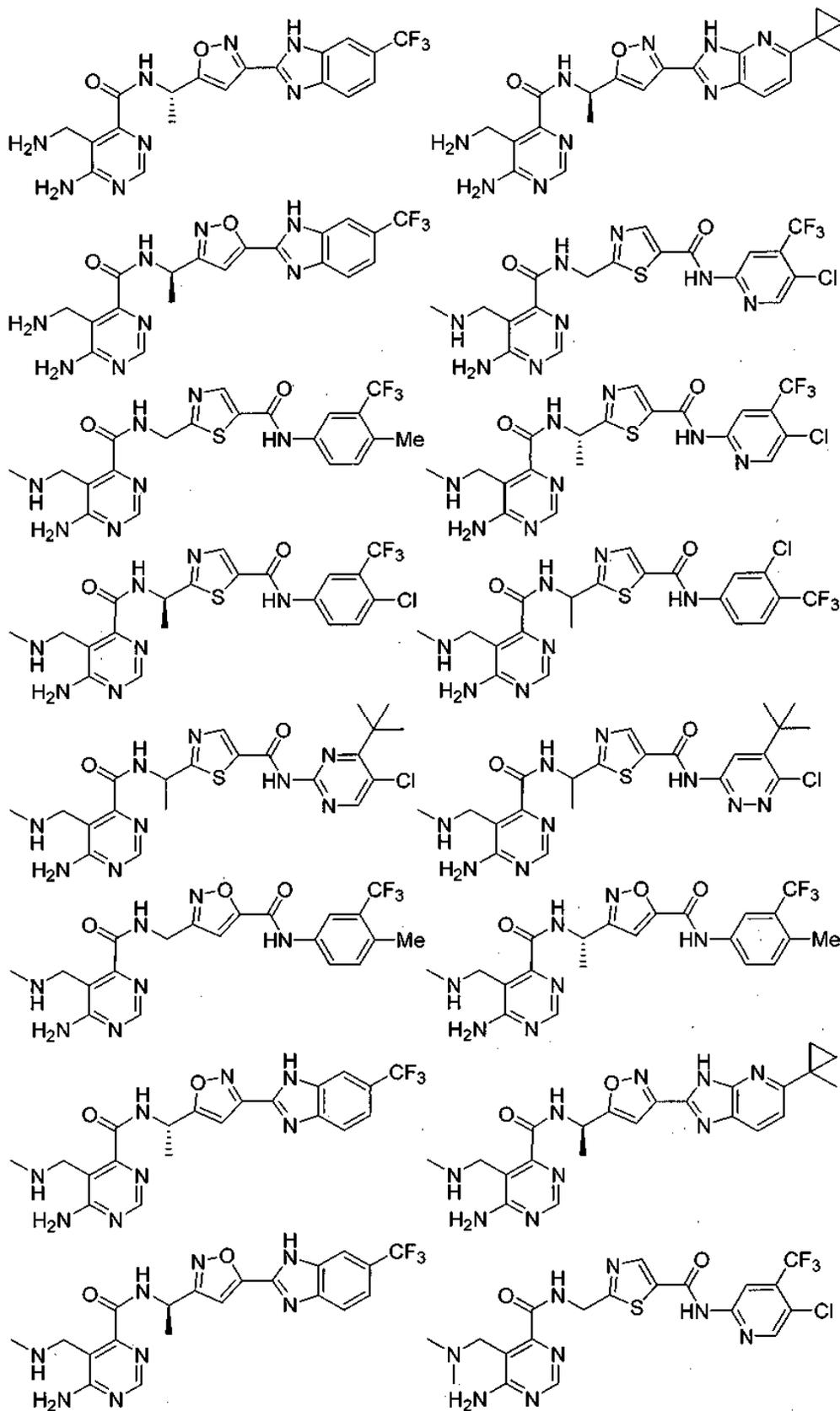


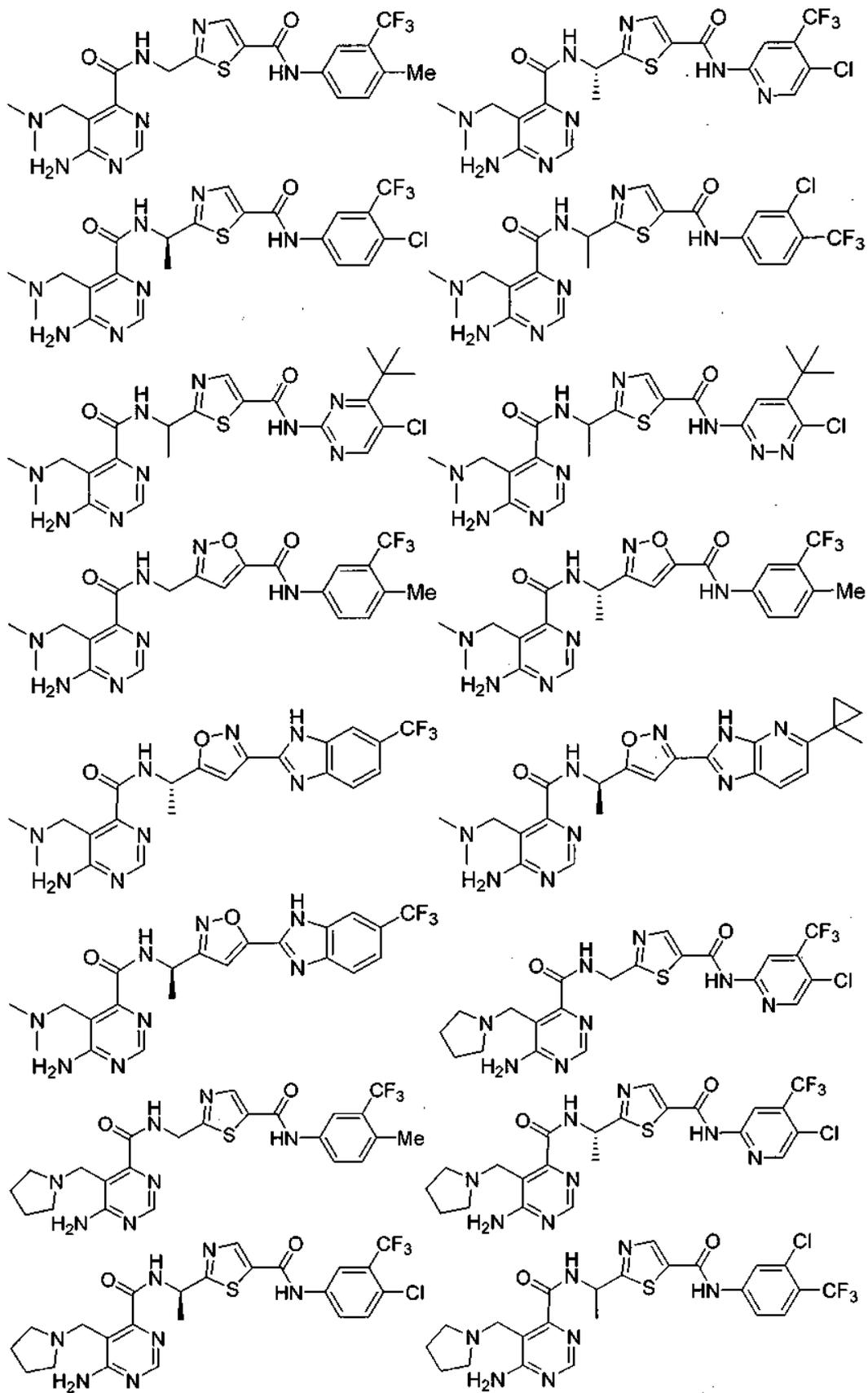


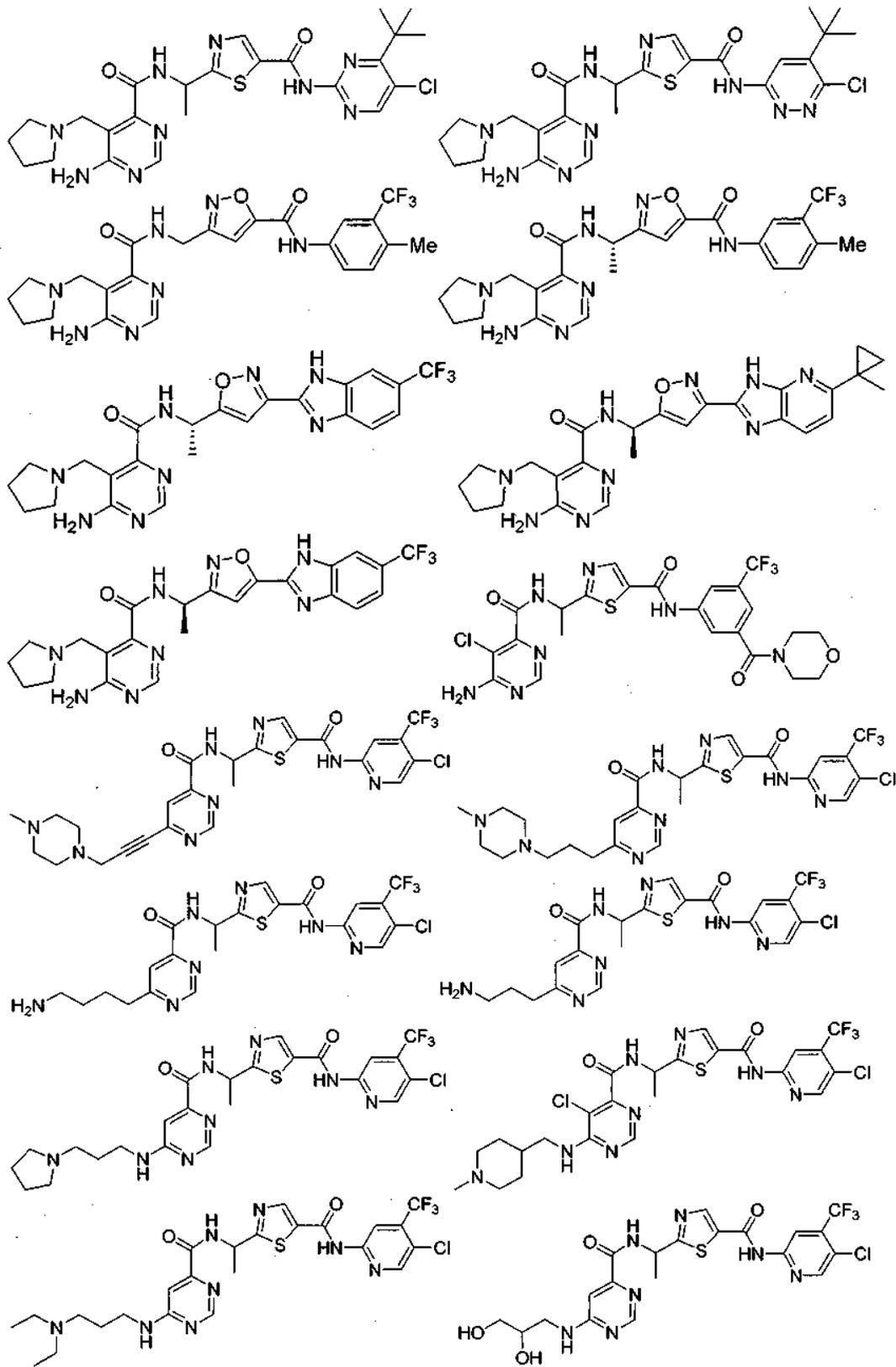




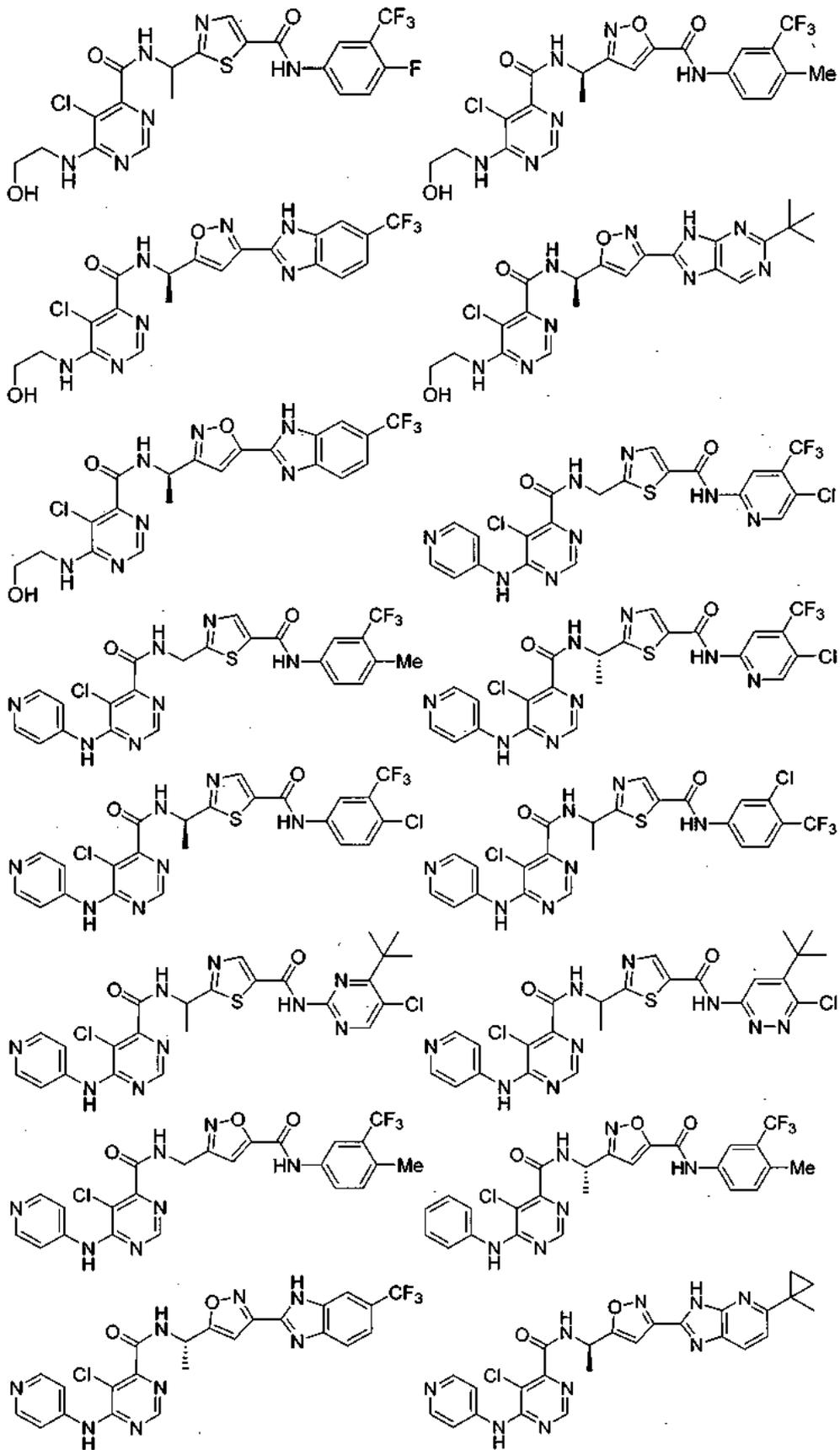


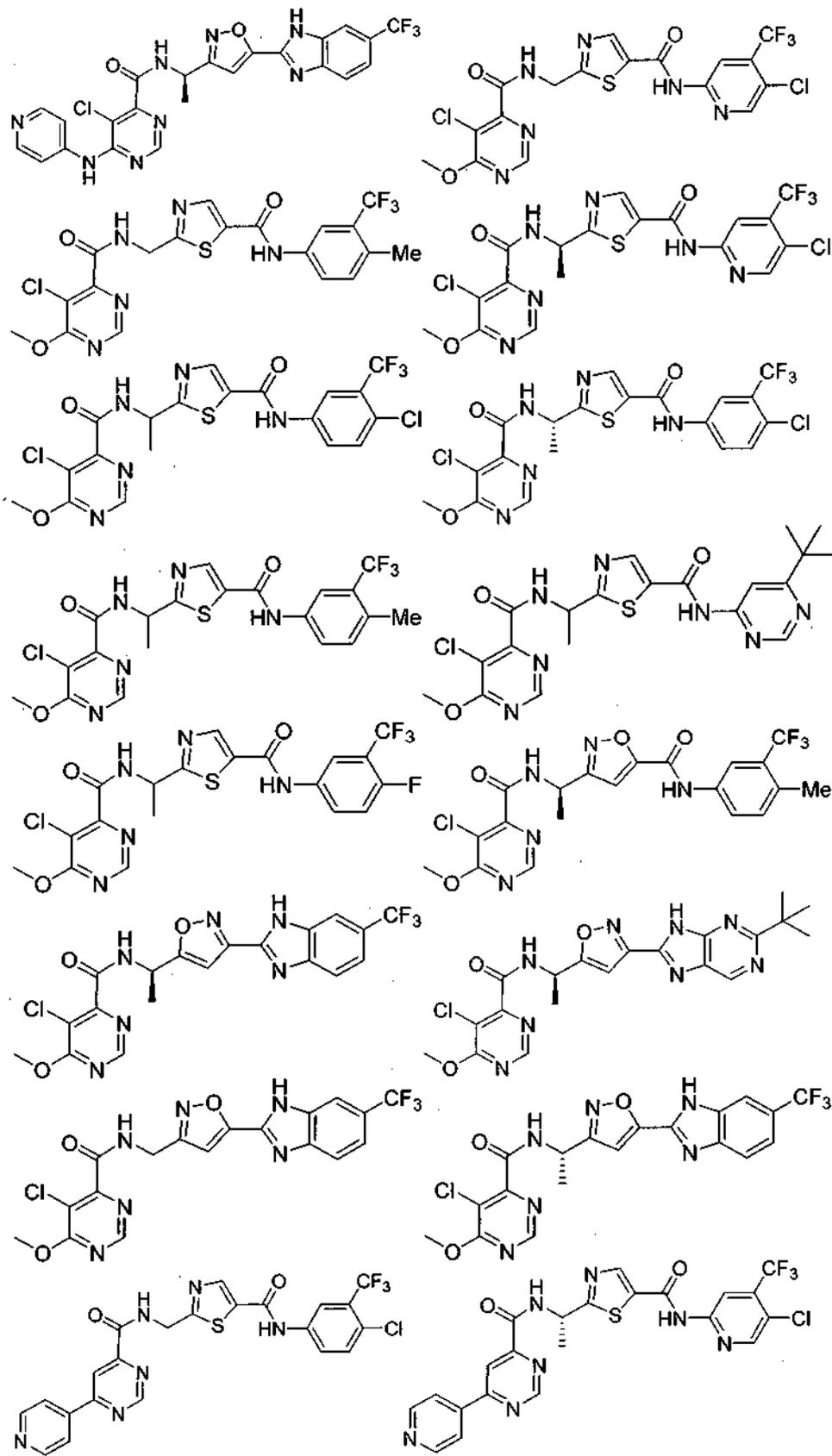


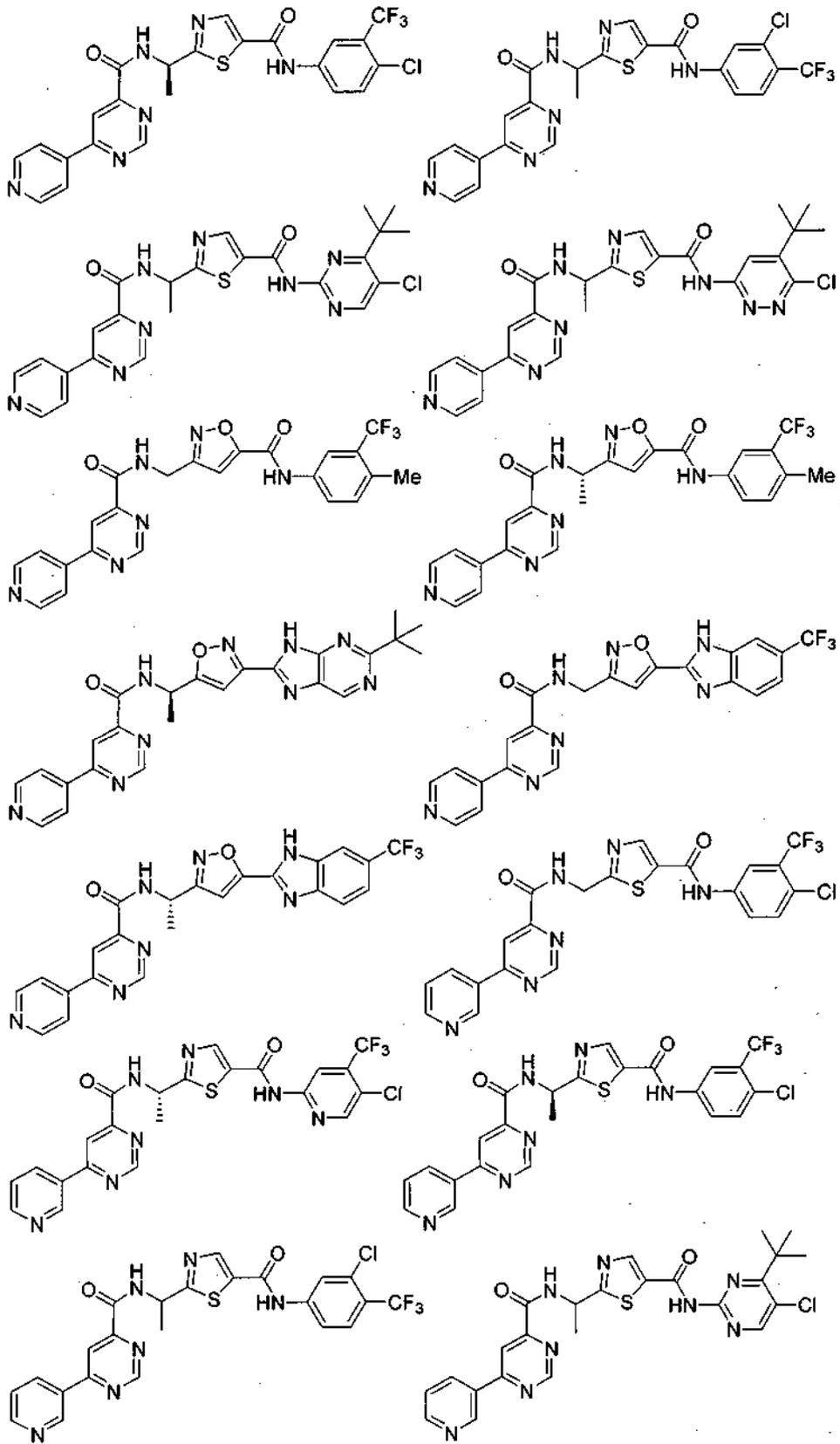




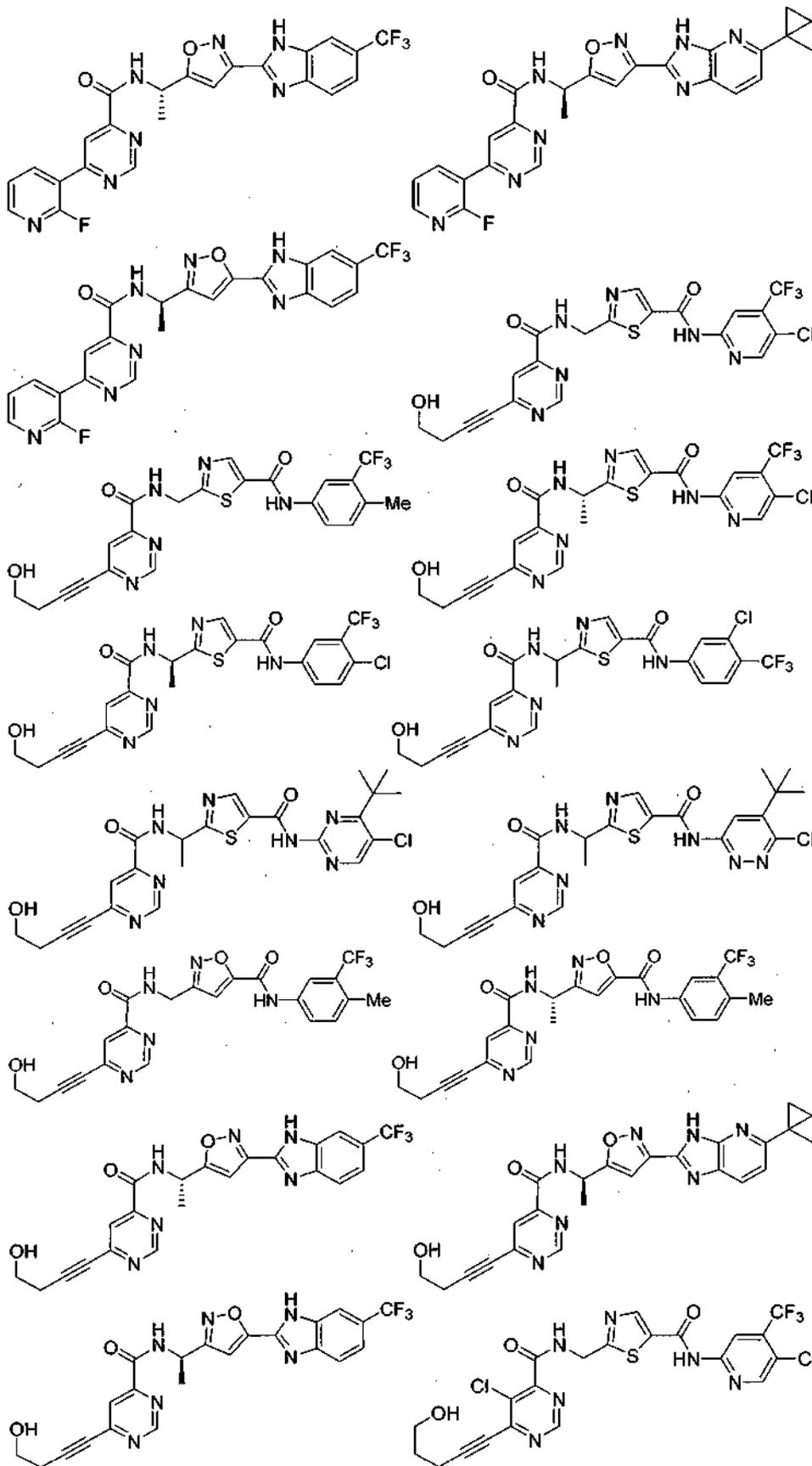


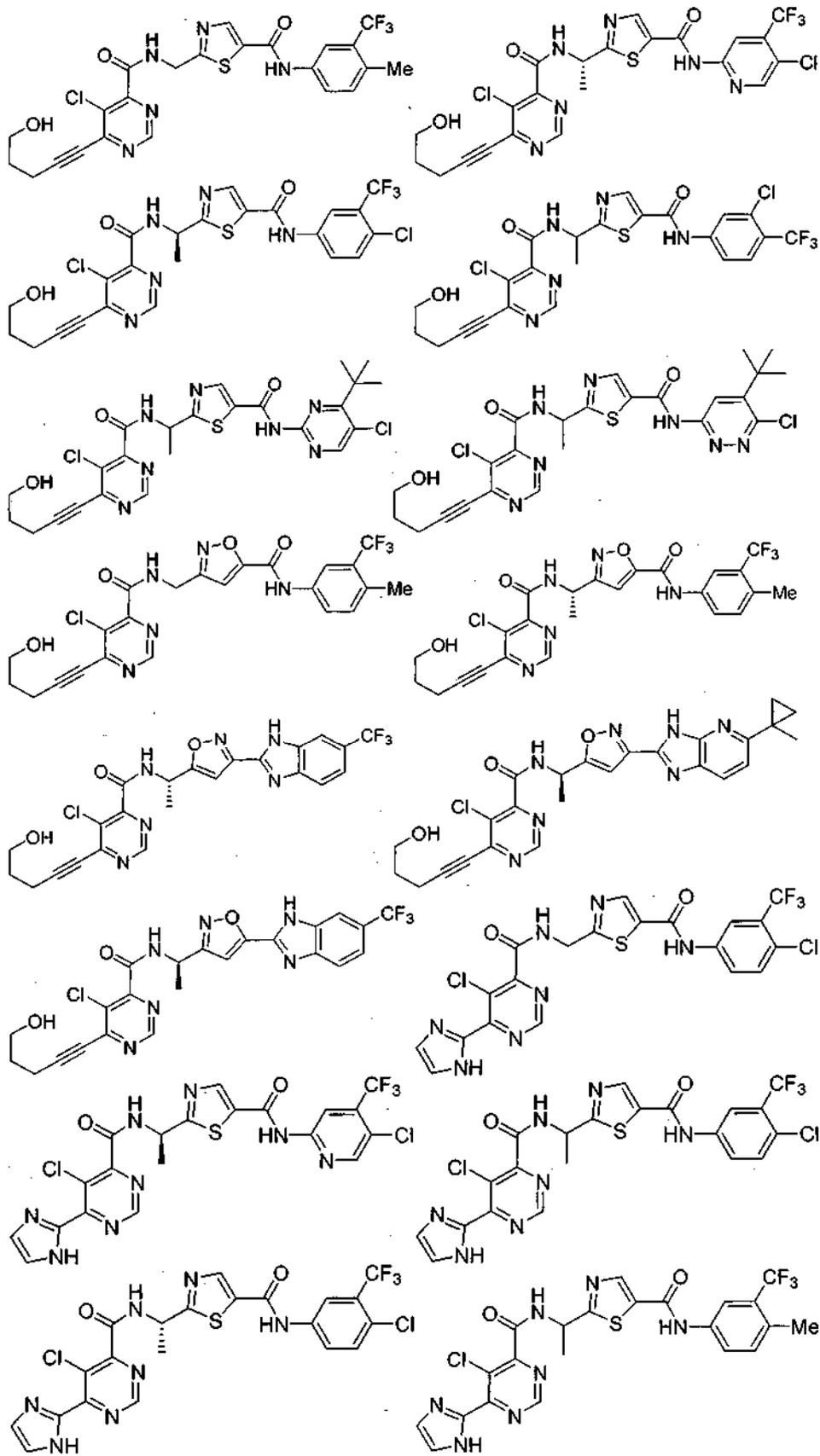


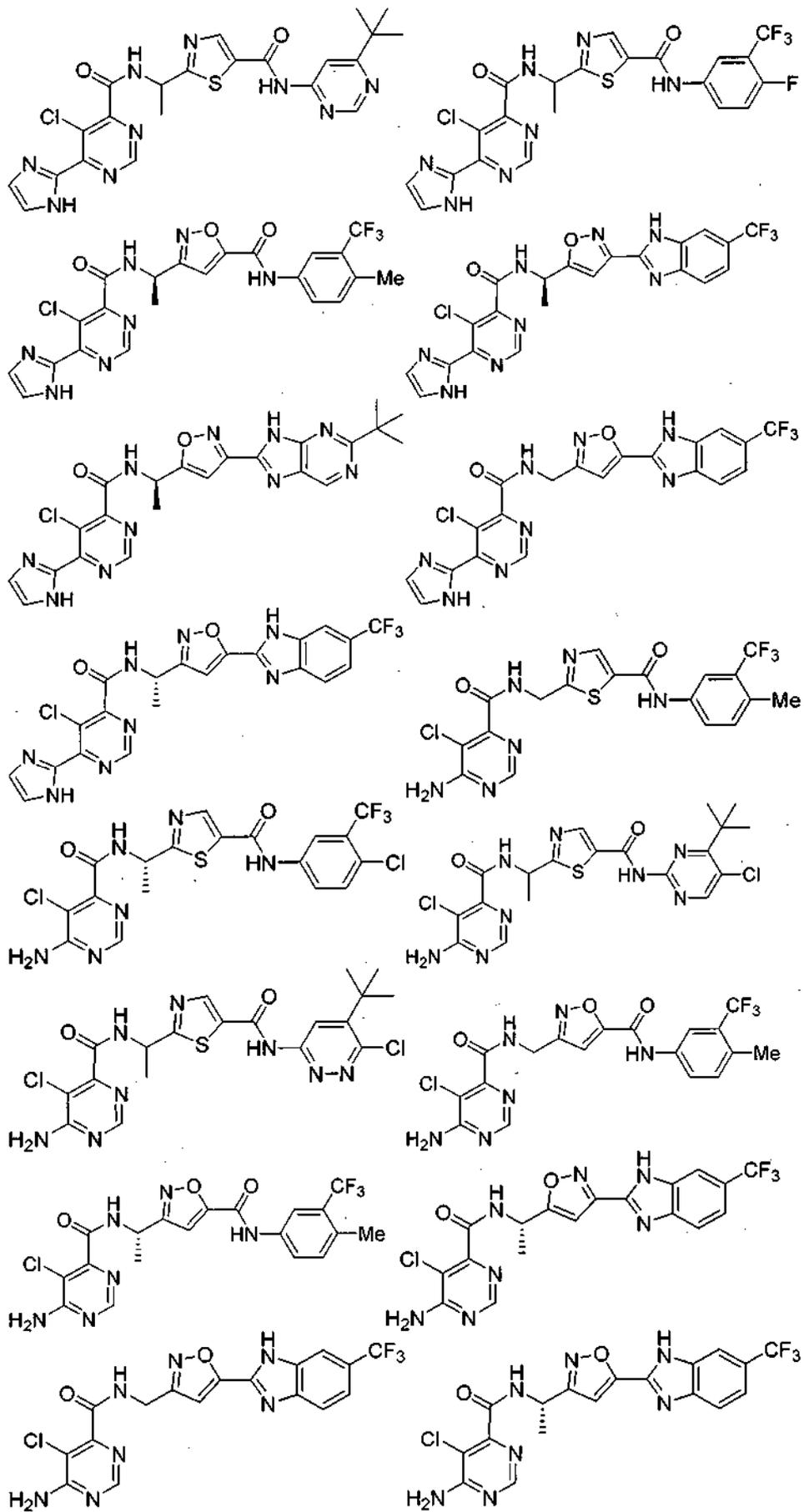


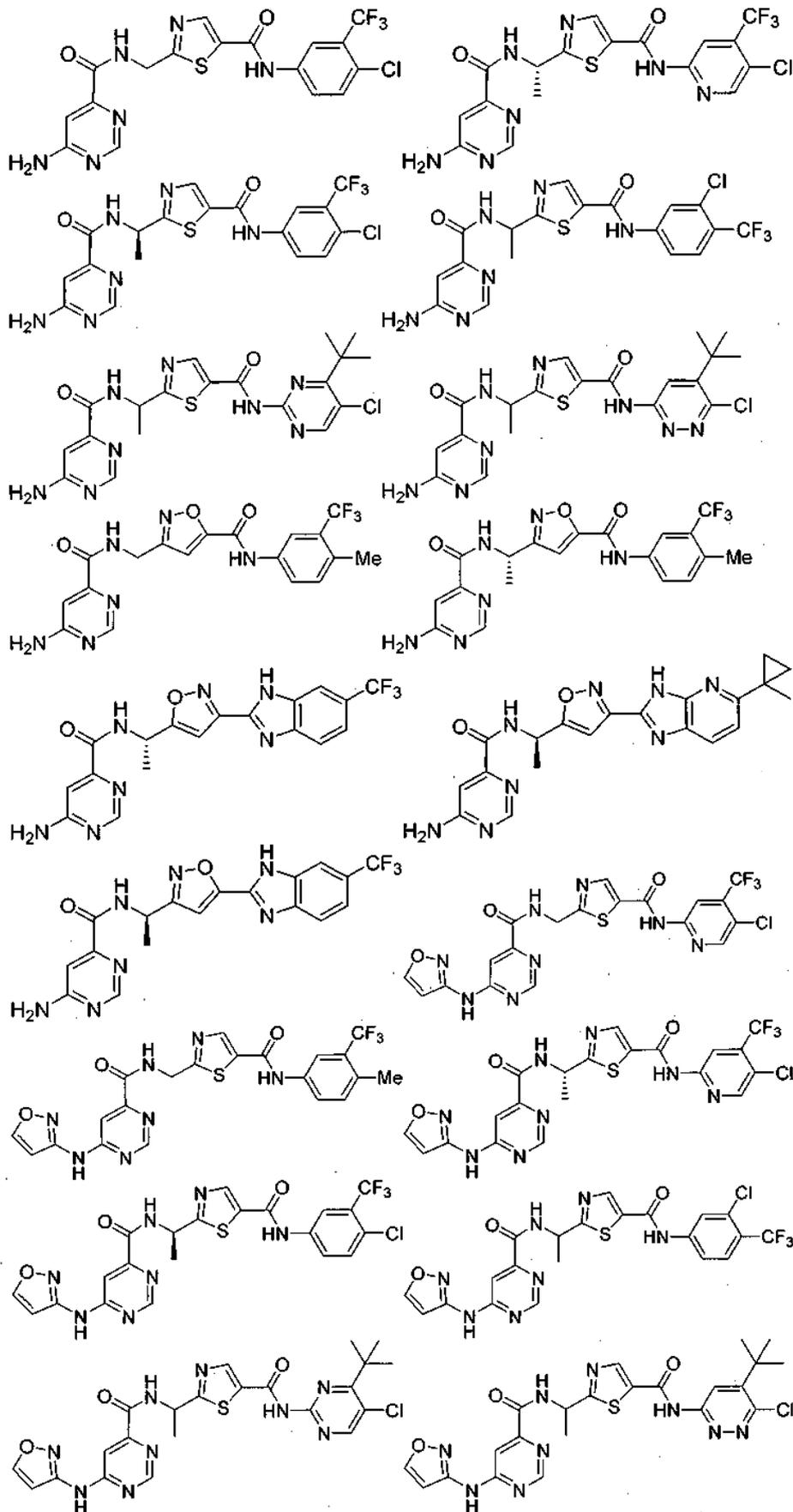


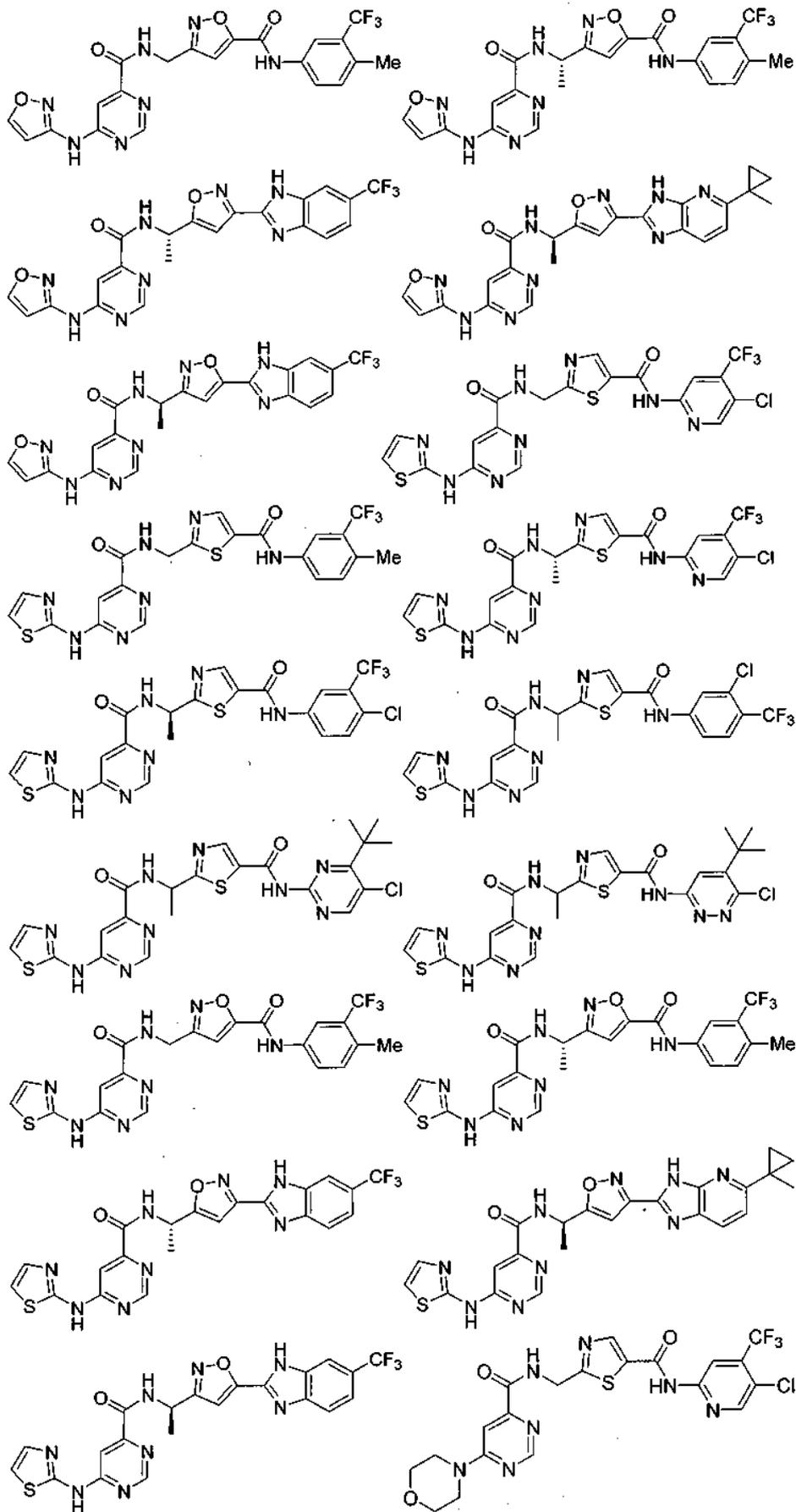


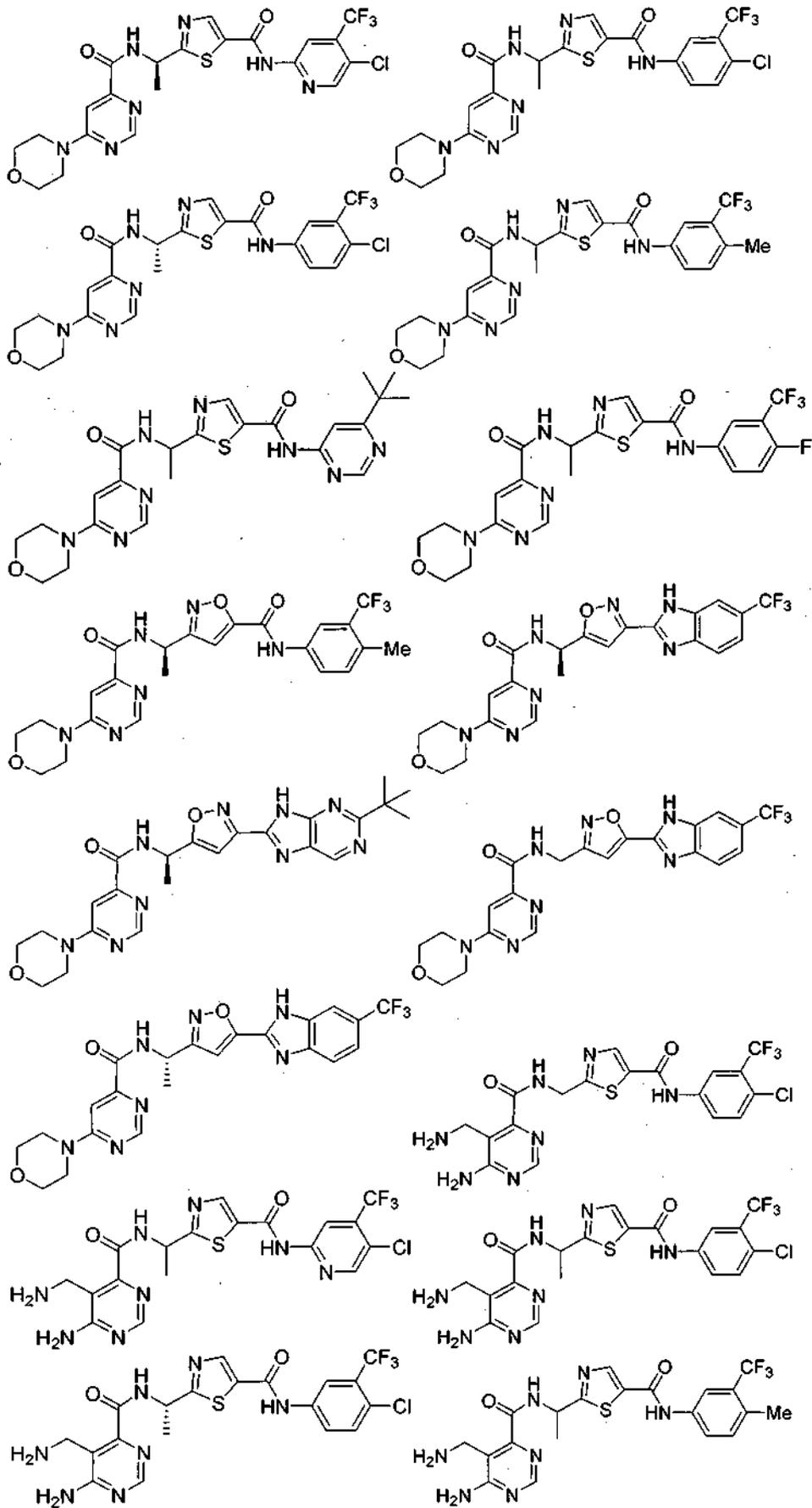


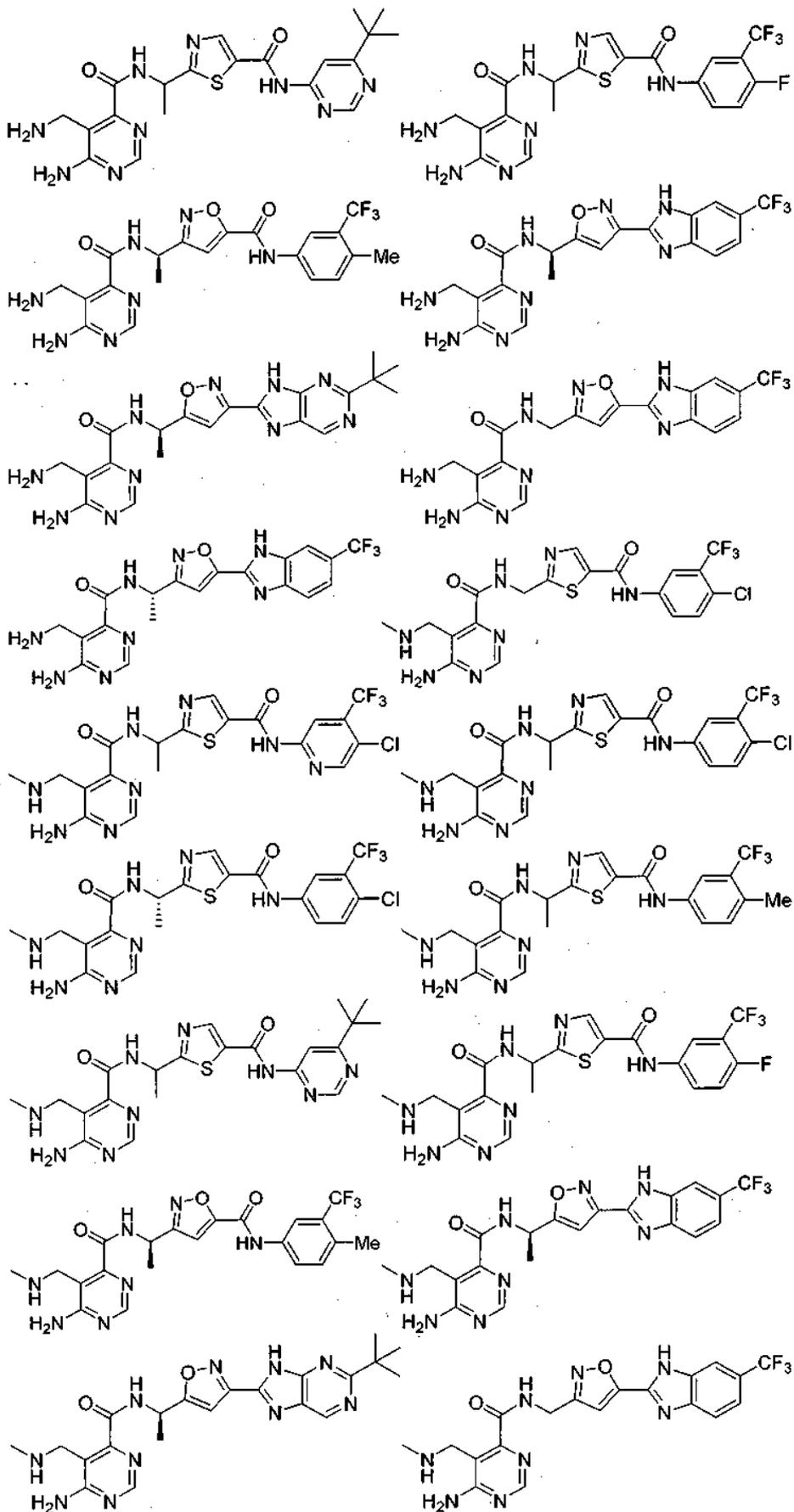


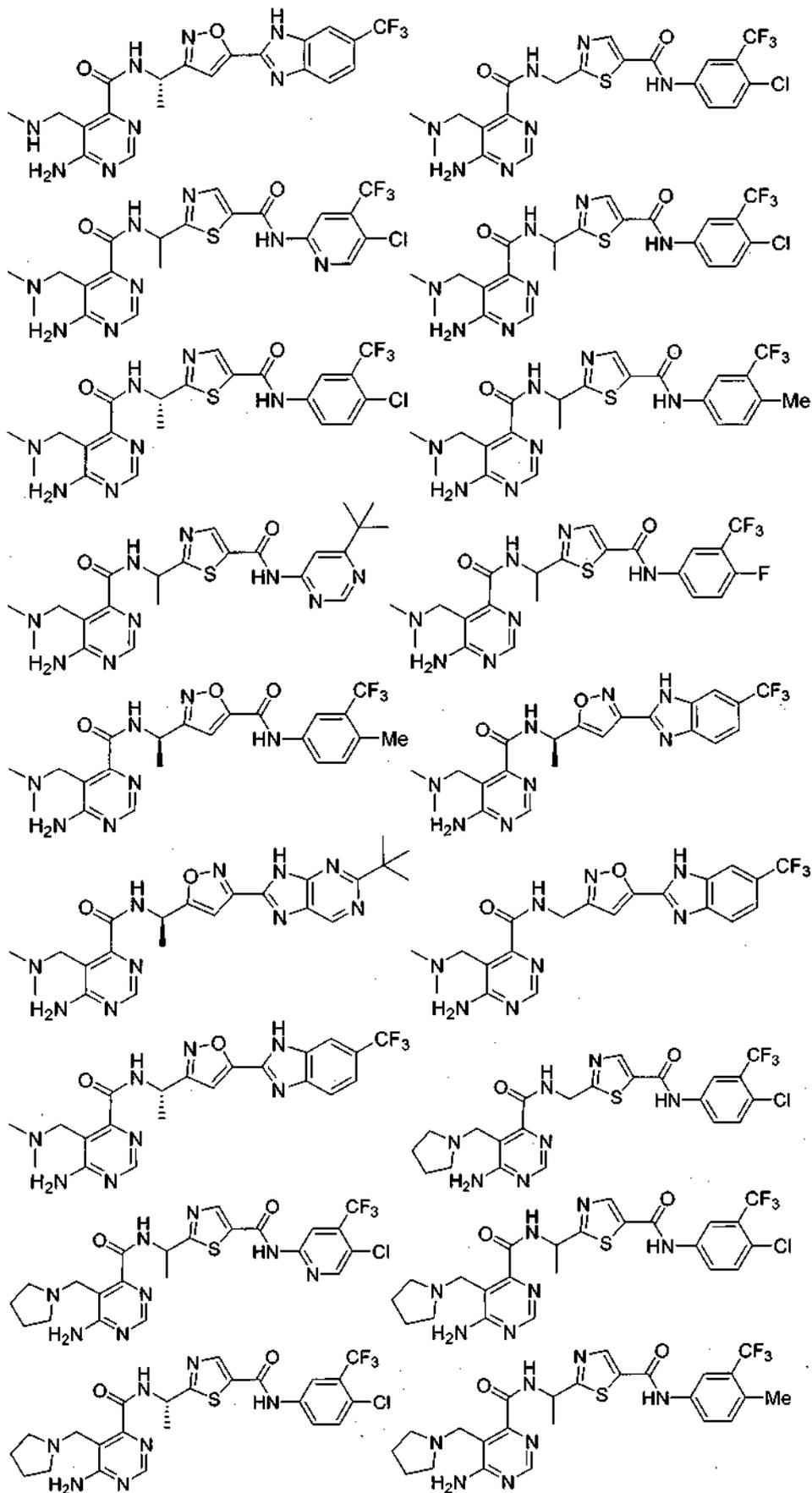


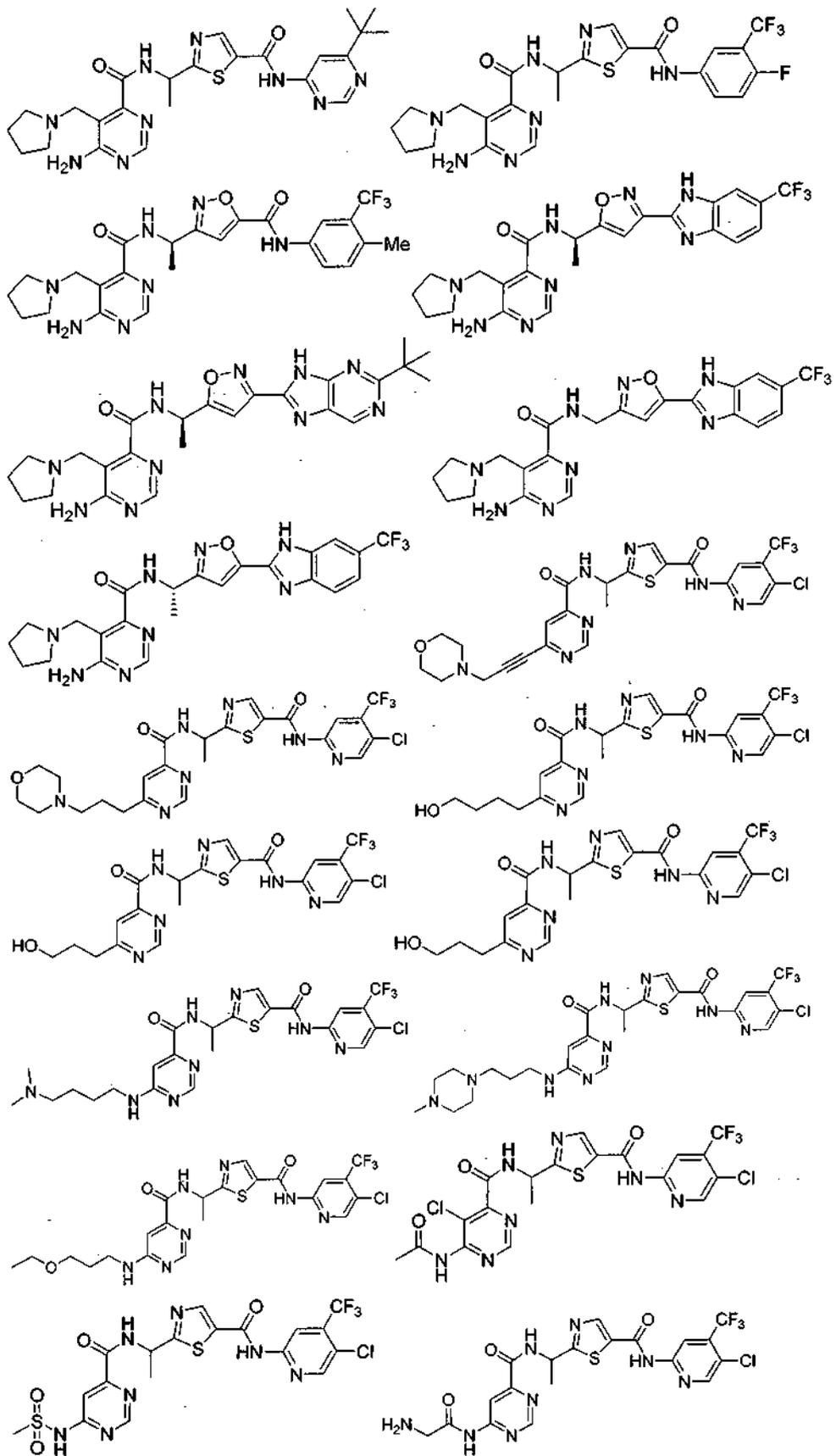


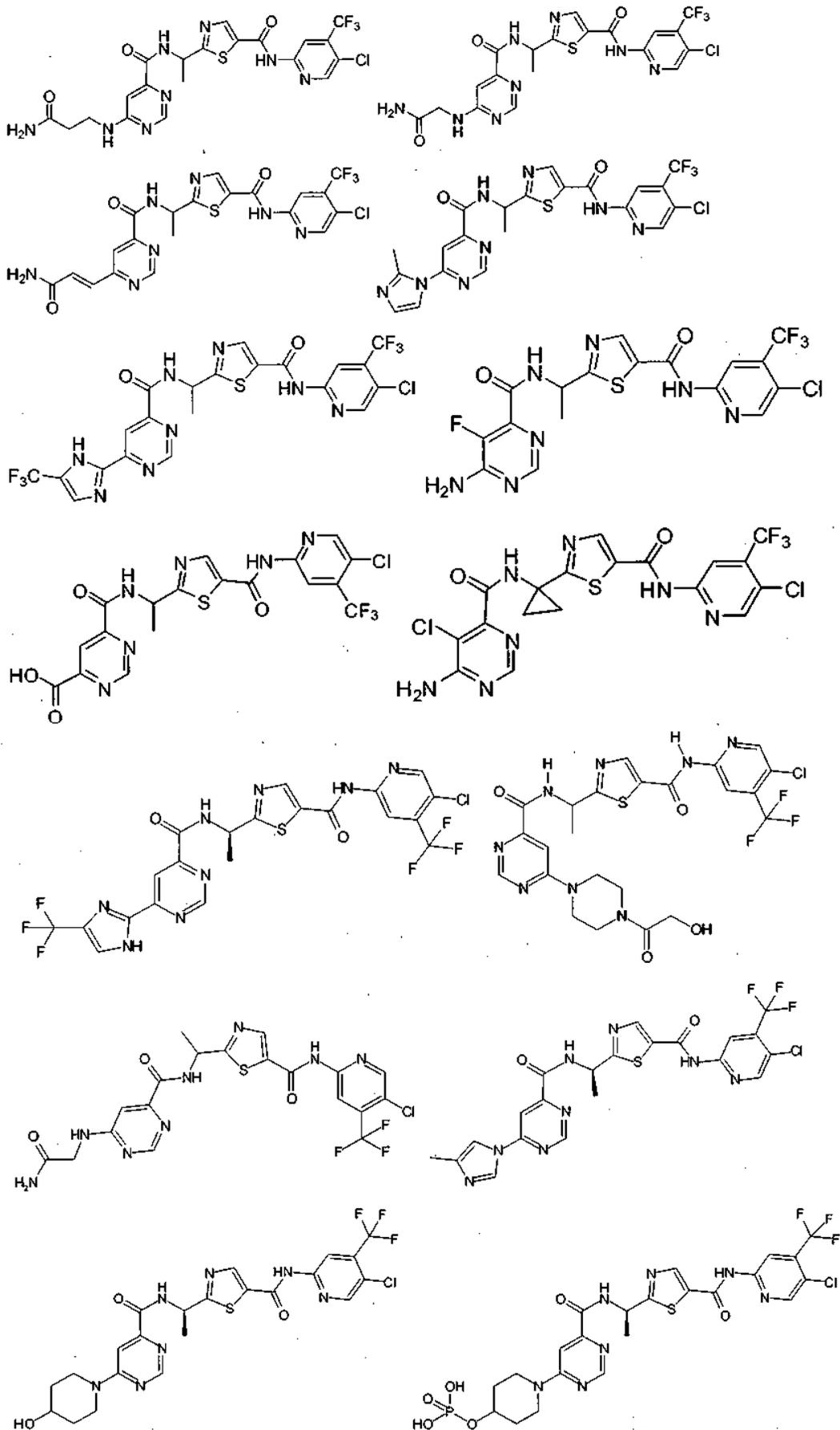


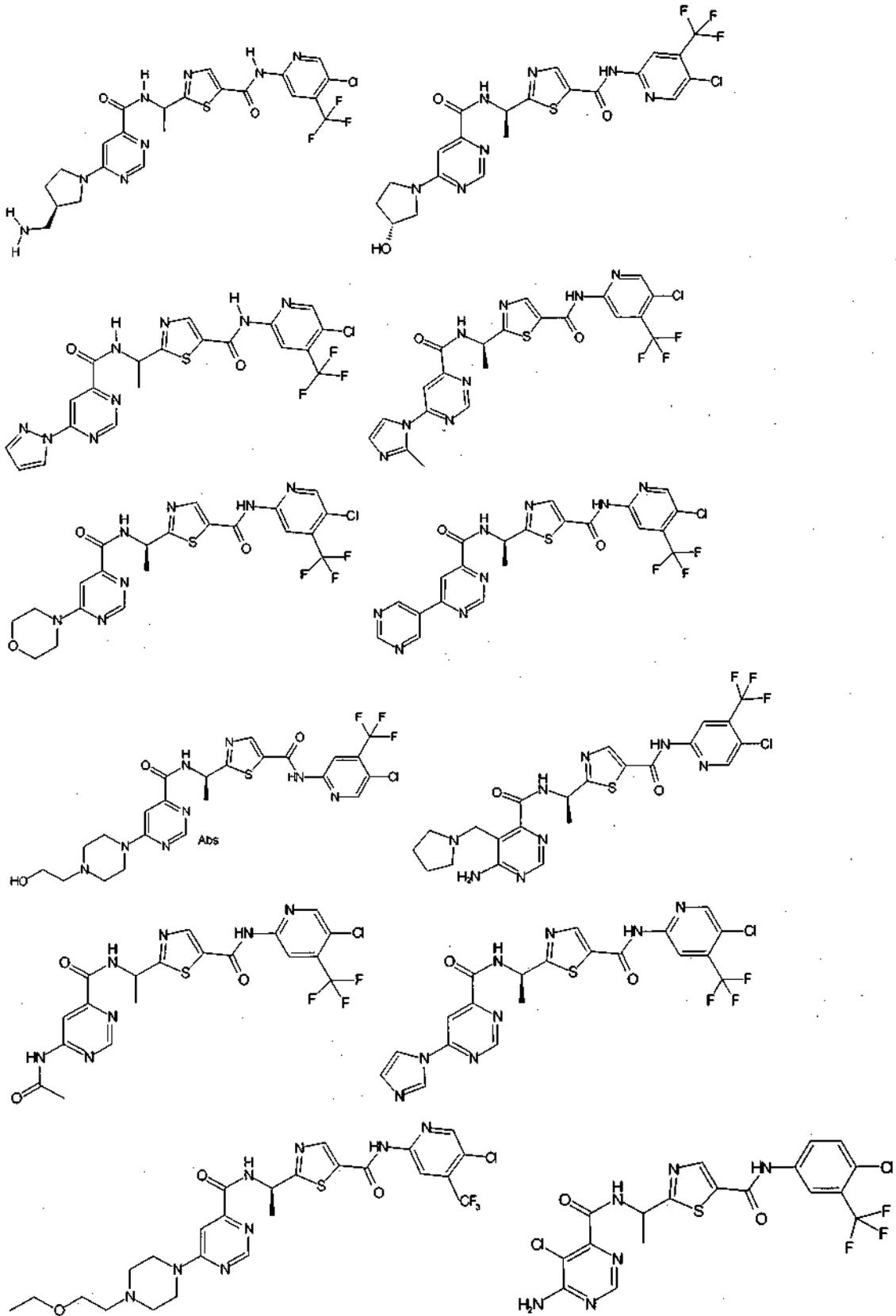


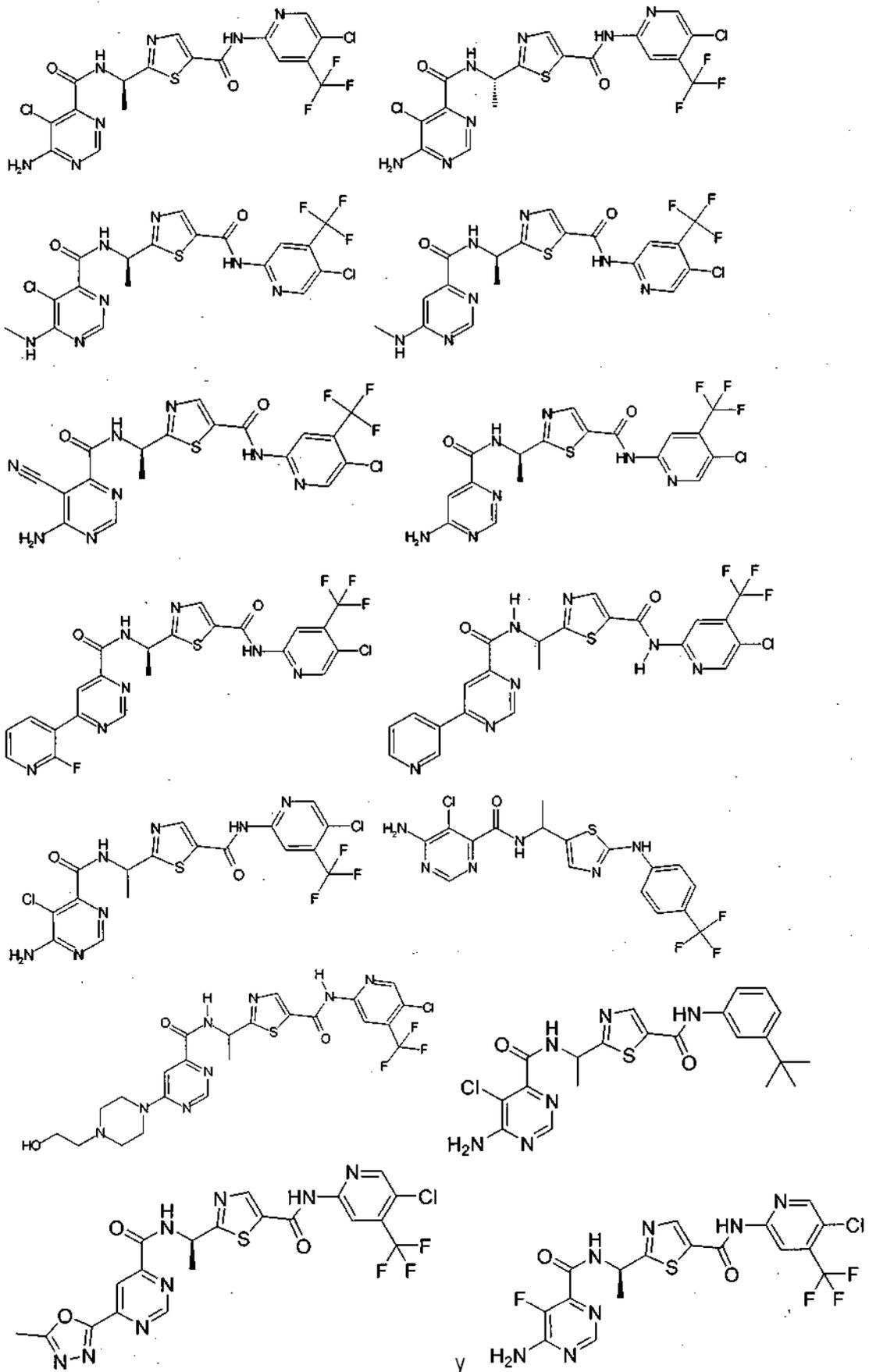












o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

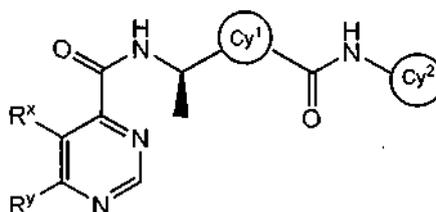
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable, preferentemente en combinación con un agente terapéutico seleccionado entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrófico, un agente para tratar enfermedad cardiovascular, un agente para tratar trastornos óseos destructivos, un agente para tratar enfermedad hepática, un agente antiviral, un agente para tratar trastornos sanguíneos, un agente para tratar diabetes, y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por Raf en un mamífero que padece tal trastorno, en el que el trastorno se selecciona entre un trastorno proliferativo, un trastorno cardíaco, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmune, una afección asociada a trasplante de órgano, un trastorno inflamatorio, un trastorno mediado inmunológicamente, una enfermedad viral, y un trastorno óseo, preferentemente en el que el trastorno se selecciona entre melanoma, leucemia, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer laríngeo, cáncer del cuello uterino, cáncer renal, cáncer del sistema linfático, cáncer del tracto genitourinario (incluyendo cáncer de vejiga y cáncer de próstata), cáncer de estómago, cáncer óseo, linfoma, glioma, cáncer tiroideo papilar, neuroblastoma, y cáncer pancreático, comprendiendo dicho uso preferentemente la etapa adicional de administrar a dicho paciente un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrófico, un agente para tratar enfermedad cardiovascular, un agente para tratar trastornos óseos destructivos, un agente para tratar enfermedad hepática, un agente antiviral, un agente para tratar trastornos sanguíneos, un agente para tratar diabetes, y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia, en el que:

dicho agente terapéutico adicional es apropiado para la enfermedad que se trata; y

dicho agente terapéutico adicional se administra junto con dicha composición como una forma de dosificación individual o separadamente de dicha composición como parte de una forma de dosificación múltiple.

16. Método para preparar un compuesto de fórmula II-a':



II-a'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Cy<sup>1</sup> es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

Cy<sup>2</sup> es un anillo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada uno de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se selecciona independientemente entre -R<sup>2</sup>, -halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>2</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -C(O)C(O)R<sup>2</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>2</sup>, -S(O)R<sup>2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)-C(=NR<sup>2</sup>)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>2</sup>)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -C=NOR<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, y -OC(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C<sub>1-6</sub>, un anillo de arilo monocíclico o bicíclico C<sub>6-10</sub>, y un anillo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o

dos R<sup>2</sup> en el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, o aromático, de 5-8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre,

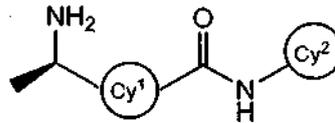
en la que los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono o nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son como se definen en la reivindicación 1;

que comprende la etapa de acoplar un compuesto de fórmula II-viii:



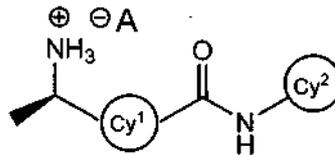
**II-viii**

con un compuesto de fórmula **II-vii**:



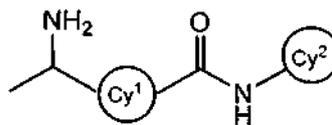
**II-vii**

- 5 para formar el compuesto de fórmula **II-a'** preferentemente en el que el compuesto de fórmula **II-vii** se prepara a partir de un compuesto de fórmula **II-vi-b**:



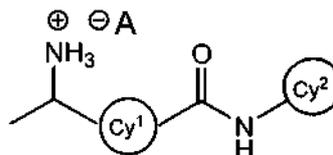
**II-vi-b**

- 10 en la que A<sup>-</sup> es un anión quirral adecuado, que comprende la etapa de tratar el compuesto de fórmula **II-vi-b** con una base adecuada para formar un compuesto de fórmula **II-vii**, preferentemente en el que el compuesto de fórmula **II-vi-b** se prepara a partir de un compuesto de fórmula **II-v**:



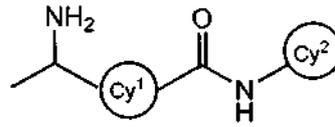
**II-v,**

- 20 que comprende las etapas de:  
(a) tratar el compuesto de fórmula **II-v** con un agente quirral para formar un compuesto de fórmula **II-vi-a**:



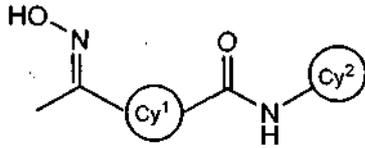
**II-vi-a**

- 25 y  
(b) separar los diastereómeros resultantes mediante medios físicos adecuados para obtener un compuesto de fórmula **II-vi-b**, preferentemente en el que el compuesto de fórmula **II-v**:



**II-v**

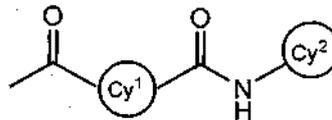
se prepara a partir de un compuesto de fórmula II-iv:



**II-iv**

5

que comprende la etapa de convertir el resto de oxima de la fórmula II-iv en el grupo amina de la fórmula II-v, preferentemente en el que el compuesto de fórmula II-iv se prepara a partir de un compuesto de fórmula II-iii:

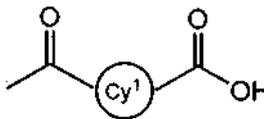


**II-iii**

10

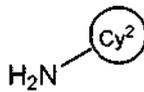
que comprende la etapa de tratar el compuesto de fórmula II-iii con hidroxilamina para formar el compuesto de fórmula II-iv, preferentemente en el que el compuesto de fórmula II-iii se prepara por acoplamiento de un compuesto de fórmula II-i:

15



**II-i**

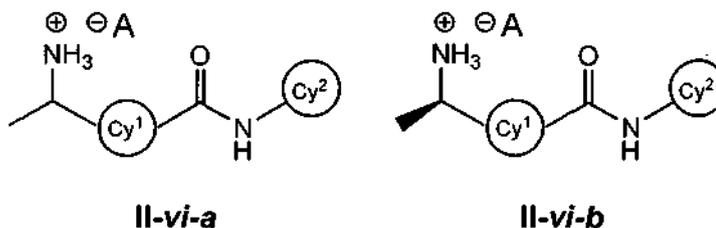
con un compuesto de fórmula II-ii:



**II-ii.**

20

17. Un compuesto de fórmula II-vi-a o II-vi-b:



en la que:

A<sup>-</sup> es un anión quiral de un ácido quiral seleccionado entre el grupo que comprende ácido tartárico, derivados de ácido tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido alcanforsulfónico, ácido de Mosher, ácido ditoluoil-D-tartárico, ácido ditoluoil-L-tartárico, (-) ácido alcanforsulfónico; (+) ácido tartárico; (+) ácido málico; (-) N-acetil-L-leucina; (-) ácido di-toluloil-L-tartárico; (+) ácido desoxicólico; (-) ácido quínico; (+) ácido alcanfórico; (-) N-BOC-alanina; (-) ácido tartárico; (+) ácido di-toluloil-D-tartárico; (+) ácido alcanforsulfónico; (+) ácido dibenzoil-D-tartárico; (+) ácido L-citramálico; (+) ácido S-acetil mandélico; y (+) BOC-isoleucina;

Cy<sup>1</sup> es un anillo parcialmente insaturado, o aromático de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

Cy<sup>2</sup> es un anillo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y

en la que los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono o nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son como se definen en la reivindicación 1.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es

