

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 947**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 241/20</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/427</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/44</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/497</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)		
<b>C07D 213/75</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/14</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2007 E 14181447 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2848610**

54 Título: **Inhibidores de actividad de quinasa**

30 Prioridad:

**15.11.2006 AU 2006906359 P**  
**14.02.2007 US 901512 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.12.2017**

73 Titular/es:

**YM BIOSCIENCES AUSTRALIA PTY LTD (100.0%)**  
**2nd Floor 499 St Kilda Road,**  
**Melbourne, VIC 3004, AU**

72 Inventor/es:

**BURNS, CHRISTOPHER JOHN;**  
**HARTE, MICHAEL FRANCIS y**  
**PALMER, JAMES T.**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 645 947 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

Inhibidores de actividad de quinasa

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a piridinas o pirazinas que inhiben quinasa. En particular los compuestos de la invención inhiben los miembros de la familia del receptor PKT clase III tal como FMS (CSF-1R), c-KIT, PDGFR $\beta$ , PDGFR $\alpha$  o FLT3 y KDR, SRC, EphA2, EphA3, EphA8, FLT1, FLT4, HCK, LCK, PTK5 (FRK), SYK, DDR1 y DDR2 y RET. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a quinasa tales como enfermedades inmunológicas e inflamatorias; enfermedades hiperproliferativas que incluye cáncer y enfermedades que involucran neo-angiogénesis; enfermedades renales y del riñón; enfermedades de remodelación ósea; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares.

## 15 Antecedentes de la invención

Las proteínas quinasa son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de residuos específicos en proteínas. En general, las proteínas quinasa caen en tres grupos; aquellos que preferiblemente fosforilan los residuos de serina y/o treonina, aquellos que fosforilan preferiblemente residuos de tirosina, y aquellos que fosforilan tanto residuos de tirosina como de Ser/Thr. Por lo tanto, las proteínas quinasa son elementos clave en las rutas de transducción de señales responsables de transducir señales extracelulares, que incluyen la acción de las citoquinas sobre sus receptores, hacia los núcleos, desencadenando diversos eventos biológicos. Las numerosas funciones de las proteínas quinasa en la fisiología celular normal incluyen el control del ciclo celular, que incluye la proliferación y crecimiento celular, diferenciación, metabolismo, apoptosis, movilidad celular, mitogénesis, transcripción, traducción y otros procesos de señalización.

La familia de proteína tirosina quinasa (PTKs) se puede dividir en las PTK citoplásmicas (CTKs) y las PTK receptoras (RTKs). Las PTK citoplásmicas incluyen la familia SRC, (que incluye: BLK; FGR; FYN; HCK; LCK; LYN; SRC; YES y YRK); la familia BRK (que incluye: BRK; FRK (PTK5), SAD; y SRM); la familia CSK (que incluye: CSK y CTK); la familia TEC, (que incluye BTK; ITK; TEC; MKK2 y TXK), la familia de quinasa Janus, (que incluye: JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2), la familia FAK (que incluye, FAK y PYK2); la familia Fes (que incluye FES y FER), la familia ZAP70 (que incluye ZAP70 y SYK); la familia ACK (que incluye ACK1 y ACK2); y la familia Abl (que incluye ABL y ARG). La familia RTK incluye la familia del Receptor EGF (que incluye, EGFR, HER2, HER3 y HER4); la familia del Receptor de Insulina (que incluye INS-R y IGF1-R); la familia del Receptor de PDGF (también conocidos como los receptores Clase III, que incluye PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , CSF-1R, KIT, FLT3); la familia del Receptor VEGA (que incluye FLT1, FDR y FLT4); la familia del Receptor FGF (que incluye FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4); la familia CCK4 (que incluye CCK4); la familia MET (que incluye MET y RON); la familia TRK (que incluye TRKA, TRKB, y TRKC); la familia AXL (que incluye AXL, MER, y SKY); la familia TIE/TEK (que incluye TIE y TIE2/TEK); la familia EPH (que incluye EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, EPHB5, EPHB6); la familia RYK (que incluye RYK); la familia MCK (que incluye MCK y TYRO10); la familia ROS (que incluye ROS); la familia RET (que incluye RET); la familia LTK (que incluye LTK y ALK); la familia ROR (que incluye ROR1 y ROR2); la familia Musk (que incluye Musk); la familia LMR (que incluye LMR1, LMR2 y LMR3); y la familia SuRTK106 (que incluye SuRTK106). De forma similar, las quinasa específicas a serina/treonina comprenden un número de distintas subfamilias, que incluyen las quinasa reguladas por señal extracelular, (p42/ERK2 y p44/ERK1); quinasa de rerminal c-Jun NH2 (JNK); quinasa de proteína de unión del elemento sensible a cAMP (CREBK); las quinasa dependientes de ciclina (CDKs); quinasa dependiente de cAMP (CAPK); quinasa proteína activada por mitógeno – quinasa proteína activada (MAPK y sus parientes); quinasa proteína activada por estrés p38/SAPK2; quinasa activada por estés y mitógeno (MSK); y proteínas quinasa, PKA, PKB y PKC entre otras.

Adicionalmente, los genomas de diversos organismos patógenos poseen genes que codifican proteínas quinasa. Por ejemplo, el parásito palúdico Plasmodium falciparum y virus tales como el VPH y el virus de la hepatitis parecen tener genes relacionados con quinasa, lo que sugiere que la inhibición de las quinasa puede ser una opción terapéutica útil en las enfermedades provocadas por estos organismos.

Se ha implicado una actividad de proteína quinasa inapropiadamente alta en muchas enfermedades que resultan de una función celular anormal. Esto podría surgir directa o indirectamente, por ejemplo, por fallo de los mecanismos de control apropiados para la quinasa, relacionados por ejemplo con la mutación, sobreexpresión o activación inapropiada de la enzima; o por sobre o subproducción de citoquinas o factores de crecimiento que también participan en la transducción de señales cadena arriba o cadena abajo de la quinasa. En todos estos casos, se puede esperar que la inhibición selectiva de la acción de la quinasa tenga un efecto beneficioso. Las enfermedades en las que se ha implicado la actividad quinasa aberrante incluyen enfermedades inmunológicas e inflamatorias tales como dermatitis atópica, asma, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y diabetes Tipo I; enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer por ejemplo cáncer de próstata, cáncer de colon, tumores gastrointestinales, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, leucemia que incluye leucemia mielógena aguda (AML) y leucemia mielógena crónica (CML) y

linfoma y enfermedades que involucran neoangiogénesis; enfermedades renales y del riñón tales como trasplante de rechazo de aloinjerto y fibrosis del hígado y riñón; enfermedades de remodelación ósea que incluyen osteoporosis; enfermedades metabólicas tales como aterosclerosis; y enfermedades vasculares.

- 5 Por lo tanto los compuestos se pueden dirigir directamente a una o más quinasas para lograr un efecto terapéutico. Los objetivos deseables de una molécula de inhibidor se describen adelante en el documento WO 03/099796 que divulga inhibidores de proteína tirosina quinasa y se refiere, entre otras quinasas, a PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , c-kit, c-fms, KDR/Flk-1, Flt-1, Src, Frk, Lck y Hck.

#### 10 Familia del Receptor de PDGF (familia del receptor de PTK Clase III)

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) es un mitógeno principal para células de origen mesenquimal tales como fibroblastos, células musculares lisas y células gliales. El PDGF es un heterodímero de proteína de 32 kDa generalmente compuesta de dos cadenas de polipéptidos, A y B, unidas por enlaces disulfuro. Además del heterodímero de PDGF AB, existen dos formas homodiméricas de PDGF, (AA y BB). Durante la coagulación de la sangre y la adhesión de las plaquetas, el PDGF es liberado de gránulos en sitios de los vasos sanguíneos lesionados, lo que sugiere que el PDGF puede tener una función en la reparación de los vasos sanguíneos. El PDGF puede estimular la migración de células de músculo liso arterial de la medial a la capa íntima de la arteria donde las células musculares pueden proliferar. La proliferación celular inducida por todas las isoformas de PDGF está mediada por la unión de ligando al receptor PDGF. El receptor de PDGF pertenece a la familia de quinasa tirosina clase III y consiste de dos subtipos de receptores, denominados tipo A (o tipo alfa), y tipo B (o tipo beta). Otros miembros de la familia del receptor de PDGF incluyen CSF-1R, cKIT y FLT3.

#### 25 FMS (CSF-1R)

El CSF-1 es un potente factor de crecimiento y diferenciación las células progenitoras de médula ósea, en particular aquellas del linaje fagocítico mononuclear. El CSF-1 estimula la función de proliferación celular final de macrófagos maduros a través de receptores específicos en las células de respuestas. Las actividades biológicas de CSF-1 están mediadas por un receptor de 165 kDa. El receptor de CSF-1 es codificado por el gen c-fms que codifica los proto-oncogén c-FMS. Como miembro de la familia tirosina quinasa receptora de tipo III, CSF-1R tiene similitud estructural global de c-KIT, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$  y FLT3. El receptor es una proteína de transmembrana con un dominio de unión a ligando extracelular de 512 aminoácidos, un dominio intramembrana de 25 aminoácidos, y un dominio citoplasmático de 435 aminoácidos que codifica una tirosina quinasa bipartita interrumpida por un denominado inserto de quinasa. La unión del ligando activa la actividad quinasa de tirosina del receptor. El c-FMS proto-oncogén celular es el homólogo celular de un oncogén viral llamado v-FMS que está codificado por SM-FeSV (cepa Susan McDonough del virus de sarcoma felino). El oncogén viral codifica una proteína con una actividad quinasa constitutiva.

Se han observado mutaciones que activan los receptores de CSF-1 en aproximadamente 10 por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos. Una supresión de ambos alelos del locus CSF-1R, que se mapea en el cromosoma humano 5q33.2-3 en la proximidad del gen del receptor de PDGF, se encuentra en las células de médula ósea de algunos de estos pacientes (conocido como síndrome 5q minus). Los ratones con una alteración dirigida del gen c-fms son esencialmente una fenocopia del ratón op/op, lo que indica que todas las acciones de CSF-1 están mediadas por el CSF-1R. Estos datos indican que se esperaba que un inhibidor específico de la CSF-1R reduzca los números de producción de monocitos y macrófagos in vivo.

Se considera que la principal fuente de circulación de CSF-1 son las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos, pero una serie de otros tipos de células que incluyen fibroblastos, osteoblastos, monocitos, células B, células T y células estromales de médula ósea también producen CSF-1. Los niveles de plasma CSF-1 se incrementan dramáticamente tras la estimulación con lipopolisacárido o con agentes infecciosos tales como *Listeria monocytogenes* y *Candida albicans*. En los humanos, los niveles de CSF-1 parecen ser mejorados en pacientes con sepsis y la administración de LPS a pacientes con cáncer aumenta los niveles de CSF-1.

La participación de macrófagos en las enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide (RA) está bien establecida. En un modelo murino de artritis inducida por colágeno, la administración de gravedad de la enfermedad exacerbada CSF-1, mientras que un anticuerpo anti-CSF-1 redujo la gravedad de la artritis establecida. El CSF-1 también ha sido implicado como un contribuyente a la gravedad de la enfermedad en otros modelos de artritis. Existe evidencia de participación de CSF-1 en RA en si mismo; los fibroblastos sinoviales de pacientes con AR producen CSF-1; los niveles de CSF-1 fueron elevados en sueros y líquido sinovial de pacientes RA.

60 Existe una extensa literatura sobre la contribución de CSF-1 a la enfermedad renal.

La acumulación de macrófagos es un predictor del resultado renal en la glómerulonefritis y se correlaciona con la disfunción renal en humanos y los niveles elevados de CSF-1 renal son evidentes en pacientes con glómerulonefritis. En modelos de enfermedad experimental, existe una clara evidencia de la implicación de CSF-1 en la dirección de la proliferación de macrófagos excesiva y daños en los tejidos. La gravedad de la nefritis lúpica en

ratones MRL-lpr se correlaciona con los niveles de CSF-1, mientras que el tratamiento con anticuerpo anti-CSF-1R reduce la proliferación de macrófagos locales durante la inflamación renal inducida experimentalmente.

5 La esclerosis múltiple (MS) es una enfermedad heterogénea en la que se producen diversos infiltrados celulares en diferentes etapas de la enfermedad. En las primeras etapas, la inmunopatología implica el reconocimiento del antígeno específico por las células T autorreactivas y los autoanticuerpos. En la etapa posterior, los macrófagos activados y células gliales predominan en la producción de un gran número de mediadores inflamatorios.

10 La enfermedad de Alzheimer (AD) constituye un estado inflamatorio cerebral crónico que se produce en la lesión neuronal. Las células de microglia contribuyen a la fisiopatología de la AD. El CSF-1, un activador de microglial se encuentra en altos niveles en el sistema nervioso central y aumenta la producción microglial inducida por péptidos  $\beta$ -amiloides de IL-1, I1-6 y óxido nítrico, que a su vez intensifican el estado inflamatorio cerebral al activar los astrocitos y otra microglia e inducen directamente las lesiones neuronales.

15 La expresión de CSF-1 y su receptor cognado, c-fms se han detectado en los niveles de transcripción y proteínas en estirpes celulares derivadas de la enfermedad de Hodgkin derivadas de pacientes con esclerosis nodular. La inhibición del crecimiento de células con antisuero a CSF-1 es indicativa de una ruta de regulación del crecimiento autocrino en estas células.

20 El CSF-1 es producido por una muy amplia diversidad de células tumorales en el ratón y humano y CSF-1 contribuye a la atracción de un gran número de macrófagos que tienen un componente significativo del estroma de todos los tumores sólidos. El CSF-1 se produce en más del 70% de los tumores de mama y puede contribuir a la enfermedad en general a través de estimulación autocrina de las células tumorales, así como a través de la inmunosupresión asociada a tumores.

25 Los macrófagos atraídos por el tumor por CSF-1 también pueden desempeñar un papel en la propagación metastásica del tumor, y se ha demostrado que la terapia anti-CSF-1 puede reducir el crecimiento de xenoinjertos de tumores humanos en ratones. Curiosamente, la expresión ectópica del CSF-1R nativo parece ser suficiente para generar la transformación de células no malignas para el crecimiento clonogénico in vitro. En las células que ya son clonogénicas, la expresión de CSF-1R puede aumentar tanto clonogenicidad como el tamaño de las colonias clonales individuales formadas en medio semisólido.

30 Ha habido una serie de informes que indican que el CSF-1 se puede expresar fuera del linaje de macrófagos, en los testículos, útero, glándulas mamarias de ovario y, en algunas etapas de desarrollo. Se ha demostrado una función para CSF-1 en el desarrollo normal de la glándula mamaria en ratones, aunque esto podría ser atribuible a la función crucial de los macrófagos de infiltración en la morfogénesis de ramificación. Por el contrario, el CSF-1R se expresa en un amplio rango de tumores humanos sólidos, en particular de mama, ovario, tumores endometriales y de próstata y también de tumores malignos de linfocitos B. Se ha demostrado un bucle autocrino funcional en estos tipos de tumores con base en localización inmunohistoquímica utilizando anticuerpos dirigidos contra unidades estructurales de fosfotirosina en el receptor activo, y la expresión de un bucle autocrino CSF-1/CSF-1R en cáncer de mama y de ovario está fuertemente correlacionada con la progresión de la enfermedad y pronóstico pobre y es más probable que causalmente este unido a la activación de la ruta ras-raf-MAPK-Ets que induce la producción de mediadores invasivos, tales como el activador del plasminógeno uroquinasa. La evidencia más directa para una función causal de señalización autocrina/paracrina de CSF-1/CSF-1 en la etapa de progresión de cáncer de mama resulta del cruce entre una cepa de ratones propensos cáncer de mama con la cepa de ratón op/op deficiente en CSF-1, Lin y sus colaboradores mostraron que la incidencia de cáncer no se vio afectada, pero la progresión y la metástasis se vieron limitadas en ausencia del factor de crecimiento.

35 Está bien establecido que el esqueleto es el sitio más común de metástasis distante de mama, próstata, pulmón y carcinoma. El hueso parece proporcionar un 'suelo fértil' o ambiente para que germinen las células de cáncer. Una vez tumor ha hecho metástasis al hueso, la enfermedad es incurable debido al dolor de huesos, fracturas, hipercalcemia y la compresión del nervio. El hueso es un depósito de un número de factores de crecimiento y las secciones de histología confirman que las células tumorales residen adyacentes a los osteoclastos y la destrucción ósea en el cáncer está mediada por estos. Los osteoclastos surgen de un progenitor común como los monocitos transmitidos por la sangre y las actividades de la resorción ósea son dependientes de las acciones de CSF-1, el ligando para fms y también RANKL. Se ha demostrado que muchos tumores secretan espontáneamente gran cantidad de CSF-1 y el RANKL se expresa por osetoblasts en el hueso. A este respecto, los osteoclastos dependen de CSF-1 y RANKL para sus actividades degradativas.

40 El osteoclasto, la célula de resorción ósea exclusiva, es un miembro de la familia de los monocitos/macrófagos que surgen in vitro a partir de precursores mieloides, con macrófagos de médula ósea que representan la mayor reserva. Mientras que el M-CSF media la supervivencia y proliferación de precursores del linaje de monocitos/macrófagos y su diferenciación en los fagocitos maduros apoya la noción de que las células del linaje mieloides son precursores de osteoclastos sugiriendo que el M-CSF desempeña una función importante en la biología de los osteoclastos y, de hecho, los ratones op/op, que no expresan M-CSF funcional, son osteopetróticos.

65

Adicionalmente, la administración de M-CSF soluble en ratones op/op rescata su osteopenia. La función fundamental desempeñada por el eje CFS-1/FMS en la diferenciación de osteoclastos sugiere que la manipulación de este eje por el uso de un inhibidor de FMS puede ser farmacológicamente útil en situaciones en la que la función de los osteoclastos podría ser demasiado alta.

5 El M-CSF ha estado implicado que desempeña una función ya que cumple una función en diversas enfermedades que incluyen inflamación. Lo más notable es la función del M-CSF en el cáncer, particularmente angiogénesis. Por lo tanto, la regulación por disminución de M-CSF es un área de intenso interés.

10 La aterosclerosis es un proceso patológico complejo que resulta de la interacción de las respuestas inflamatorias y fibroproliferativas. La administración de un anticuerpo monoclonal (AFS98) de factor estimulante de macrófago-colonia (M-CSF) a ratones deficientes en apolipoproteína E (apoE) adultos demostró que los macrófagos y el eje M-CSF/c-fms desempeñan una función esencial en la pared arterial durante desarrollo de la lesión de estrías grasas y que el bloqueo de la ruta M-CSF/c-fms podría actuar como protección frente a por lo menos la aterogénesis temprana.

15 Los macrófagos son un componente importante del sistema inmunitario innato. Su potencial destructivo es esencial para la protección contra una amplia diversidad de infecciones, y es necesario para el recambio de tejido normal, remodelación durante el desarrollo y reparación de lesión. Sin embargo, la infiltración de macrófagos no controlada en los tejidos, o liberación activada de sus productos, provoca gran parte de la patología de enfermedades infecciosas, inflamatorias y malignas. Es probable que las terapias que controlan la producción, reclutamiento o activación de macrófagos tengan una amplia aplicación en la medicina clínica y veterinaria. Se ha mostrado que la osteoartritis, en particular, es provocada, en parte, por el exceso de producción de macrófagos en el líquido sinovial de las articulaciones, lo que lleva a la pérdida de cartilago, inflamación y dolor. Un método efectivo para el control de poblaciones de macrófagos podría ser la generación de inhibidores de CSF-1R, tales como aquellos descritos en esta solicitud. Esto sería deseable en enfermedades tales como enfermedades inmunológicas e inflamatorias; enfermedades hiperproliferativas, que incluyen cáncer y enfermedades que implican neo-angiogénesis; enfermedades renales y de riñón; enfermedades de remodelación ósea; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares. En particular terapias para síndromes mielodisplásicos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de riñón, tumores sólidos humanos, que incluyen tumores de mama, ovario, endometrio y próstata, osteoporosis y arteriosclerosis.

#### PDGFR $\beta$

35 Las dos isoformas del receptor de PDGF se pueden distinguir por sus especificidades de unión a ligando marcadamente diferente. El receptor beta de PDGF une sólo la cadena B (isoformas BB y AB), mientras que el receptor alfa de PDGF puede unir todas las formas de PDGF (isoformas que contienen A y/o de la cadena B).

40 Con la importancia de los procesos relacionados con PDGF para la proliferación de células endoteliales y del músculo liso vascular, se presenta una serie de procesos patógenos que un inhibidor del dominio quinasa PDGFR $\beta$  se podría utilizar para enfermedades tales como enfermedades inmunológicas e inflamatorias; enfermedades hiperproliferativas, que incluyen cáncer y enfermedades que implican neo-angiogénesis; enfermedades renales y de riñón; enfermedades de remodelación ósea; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares. Específicamente, estas incluyen: reestenosis, que incluye reestenosis coronaria tras angioplastia, aterectomía, o mediante otros métodos invasivos de eliminación de placa, y reestenosis de la arteria renal o periférica después de los mismos procedimientos; fenómenos proliferativos vasculares y fibrosis asociada con otras formas de lesión aguda tal como: fibrosis pulmonar asociada con síndrome de dificultad respiratoria del adulto, fibrosis renal asociada con nefritis, estenosis coronaria asociada con la enfermedad de Kawasake y estrechamientos vasculares asociadas con otras arteritidas tales como la enfermedad de Takayasha; prevención de estrechamientos en los injertos venosos; prevención de estrechamientos debido a migración de células del músculo liso acelerada y proliferación en órganos trasplantados; otros procesos fibróticos, tales como esclerodermia y miofibrosis y la inhibición de la proliferación de células tumorales que está mediada por PDGF.

#### KIT

55 El factor de células madre (SCF), también conocido como ligando Kit (KL), factor de acero o factor de crecimiento de mastocitos es el ligando del producto proto-oncogén c-kit. Los ratones W y SI son dos cepas de ratones con defectos fenotípicos en pigmentación similares. Ambos son anémicos y estériles y tienen mutaciones en los sitios c-kit y SCF, respectivamente. El SCF fue descrito por primera vez como un factor de crecimiento pluripotente implicado en las primeras etapas de la hematopoyesis, así como en el desarrollo y función de las células germinales y melanocitos. Adicionalmente, el SCF puede estar implicado en procesos inflamatorios. Más de treinta mutaciones activantes de la proteína Kit se han asociado con tumores altamente malignos en seres humanos. El c-kit proto-oncogén es un RTK de clase III, que se considera importante en la embriogénesis, melanogénesis, y la hematopoyesis. Existe evidencia de que este receptor está implicado en la patogénesis de mastocitosis/leucemia de mastocitos, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), carcinoma pulmonar de células pequeñas (SCLC), linfoma de células citotóxicas naturales/T nasosinusal, cáncer testicular (seminoma), carcinoma de tiroides, melanoma

5 maligno, carcinoma de ovario, carcinoma adenoide quístico, leucemia mielógena aguda (AML), carcinoma de mama, leucemia linfoblástica aguda de células T pediátrica, angiosarcoma, linfoma anaplásico de células grandes, carcinoma endometrial y carcinoma de próstata. De acuerdo con lo anterior, sería deseable desarrollar compuestos que sean inhibidores de la actividad tirosina quinasa del receptor c-KIT para uso en enfermedades tales como enfermedades inmunológicas e inflamatorias; enfermedades hiperproliferativas, que incluyen cáncer y enfermedades que implican neo-angiogénesis; enfermedades renales y de riñón; enfermedades de remodelación ósea; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares, tales como los ejemplos descritos anteriormente.

#### 10 FLT3

15 Las enfermedades relacionadas con FMS (FLT3) es una tirosina quinasa 3 receptora preferiblemente expresada en células progenitoras hematopoyéticas. Su ligando, FLT3-L, estimula el crecimiento de progenitores hematopoyéticos de la médula ósea, sangre periférica y sangre de cordón. El FLT3-L parece funcionar en sinergia con otros factores de crecimiento hematopoyéticos ejerciendo efectos pleiotrópicos sobre precursores, tanto de linajes mieloides como granulocitos y macrófagos-granulocitos (GM-CSF y G-CSF), o CSF-1, el FLT3-L aumenta el número de colonias mieloides generadas a partir de las unidades que forman colonias comprometidas. Del mismo modo, existe evidencia de que el FLT3-L sinergiza con las interleuquinas IL-7, IL-3 e IL-11 para estimular la linfopoyesis B in vitro, con IL-12 en presencia de estroma tímico para promover el desarrollo de células T, y con IL-15 para impulsar el desarrollo de las células NK. Tomadas en conjunto, estas observaciones sugieren que el FLT3-L es capaz de matizar la inducción del desarrollo de diversos linajes hematopoyéticos, mediante al mejorar y/o modificar la acción de otras citoquinas o interleuquinas.

25 Estudios recientes han indicado que el gen FLT3 está mutado por duplicación en tándem interna en 20-25% de los adultos con leucemia mielógena aguda (AML), lo que lleva a la fosforilación y sobreactivación de la actividad de FLT3 en las células cancerosas. La AML es el tipo más común de leucemia en adultos, con un estimado de 10.000 nuevos casos al año. La FLT3 también se ha implicado en tumores de cresta neural derivados y síndromes mielodisplásicos. Adicionalmente, la mutación de FLT3 en el ácido aspártico 835 (asp835) se ha implicado en la progresión de AML. También es concebible que la activación de la quinasa receptora FLT3 lleve a que la AML pueda ocurrir en ausencia de mutaciones genéticas del gen de FLT3. Los inhibidores de FLT3 actualmente están siendo estudiados como potenciales agentes terapéuticos de AML. Por ejemplo, se han descrito anticuerpos agonistas que se unen al dominio extracelular de FLT3 y activan su actividad de tirosina quinasa. Los resultados más recientes indican que los inhibidores de FLT3 tienen actividad anti-tumoral en modelos preclínicos.

35 De acuerdo con lo anterior, serían deseables nuevos y mejorados reactivos para la detección de la actividad de FLT3, que incluyen el desarrollo de reactivos contra los sitios de fosforilación de FLT3 recién identificados. Debido a que la sobreactivación dependiente de fosforilación de FLT3 se asocia con enfermedades tales como AML, los reactivos que permiten la detección específica de la activación de FLT3 serían herramientas útiles para la investigación y aplicaciones clínicas.

40 Adicionalmente es probable que los inhibidores de FLT3 sean útiles en enfermedades hiperproliferativas, que incluyen enfermedades mieloproliferativas tales como AML.

#### 45 Familia de receptores de VEGF

50 El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es una proteína dimérica también conocida como factor de permeabilidad vascular, ya que actúa sobre las células endoteliales para regular la permeabilidad de esas células, así como su proliferación. Estas dos actividades son mediadas a través de sus receptores de tirosina quinasa (FLT1, FLT4 y KDR), que también son reguladores de angiogénesis. El receptor KDR media la actividad biológica de mitogénesis y proliferación de células endoteliales.

55 La angiogénesis en adultos normales principalmente se limita a la cicatrización de heridas, embarazo y formación del cuerpo lúteo, pero se induce en muchas enfermedades que incluyen (particularmente adenocarcinoma pulmonar y carcinoma de células no pequeñas), retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis y reestenosis. Los tumores sólidos particularmente dependen de la angiogénesis para su crecimiento y la metástasis exitosa también requiere la presencia de vasos sanguíneos para permitir que las células tumorales entren en la circulación. Los inhibidores de KDR serán útiles en el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades inflamatorias e inmunológicas; enfermedades hiperproliferativas, que incluyen cáncer y enfermedades que implican neo-angiogénesis; enfermedades renales y de riñón; enfermedades de remodelación ósea; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares, que incluyen aquellas descritas anteriormente.

#### 60 Familia SRC

65 Las familias SRC y BTK de quinastas son importantes para la proliferación celular normal, sin embargo, su sobreexpresión y sobreactivación puede promover el desarrollo de cáncer. Existen nueve miembros de la familia

SRC de PTK, que incluyen c-SRC, YES, FGR, FYN, LYN, LCK, HCK, BLK y YRK. La familia BRK incluye BRK, FRK (PTK5), SAD y SRM.

5 La c-SRC se encuentra en un amplio rango de tejidos con niveles especialmente altos de expresión en las células neuronales y hematopoyéticas. LA c-SRC está involucrada en la adhesión, invasión y motilidad celular de células tumorales.

10 Los efectos de la elevada actividad de quinasa SRC se han estudiado extensamente in vitro utilizando una variedad de estirpes celulares neoplásicas humanas e in vivo con modelos murinos. Utilizando estos sistemas, los efectos de SRC en la iniciación y progresión del tumor se estudiaron y propusieron una función para c-SRC en casi todos los aspectos de la vida de una célula incluyendo mitogénesis, proliferación, supervivencia, control de adhesión celular y migración, todos estos procesos se desregulan durante la progresión del cáncer. Estos factores llevaron a la investigación de una posible función de la SRC en la tumorigénesis humana. La actividad de quinasa SRC elevada se ha encontrado en el carcinoma mamario humano. Utilizando una estirpe celular de cáncer de mama humano, 15 MDA-MB-231, que se inyecta en el ventrículo izquierdo de ratones Balb/C-nu/nu, se observó que un inhibidor de c-SRC redujo la morbilidad y letalidad, y también la incidencia de metástasis tanto en los huesos como los órganos viscerales. El compuesto también inhibe la formación de osteoclastos y la resorción ósea que sugiere una inhibición directa de la actividad de los osteoclastos y contribuye a la incidencia reducida de las lesiones osteolíticas. Una ventaja de utilizar inhibidores de SRC para la terapia contra el cáncer es que la deficiencia de SRC en ratones 20 parece afectar solo la formación de células de médula sin efectos sobre otros órganos.

Además del cáncer de mama, se ha reportado actividad de SRC elevada en otros muchos tumores epiteliales, que incluyen cáncer pancreático, de pulmón, de ovario, de esófago, de colon, neuroblastoma, melanoma, mesotelioma y gástrico. Las estirpes celulares derivadas de estos tumores muestran hasta 30X elevación de la actividad SRC.

25 En lo que se refiere al modo de activación de SRC, la SRC puede ser activada por receptores tirosina quinasa tales como EGFR y HGF todos los cuales son conocidos por ser activos en el curso de la progresión del cáncer. A este respecto, la asociación SRC con estos receptores de tirosina quinasa es instrumental en la transformación maligna. La C-SRC también se ha implicado para interactuar con el dominio JM de CSF-1-R, una tirosina quinasa receptora que media la señalización de CSF-1. La CSF-1 es una citoquina clave para el crecimiento y supervivencia de las células del linaje mononuclear-fagocítico y se ha conocido que las células de este linaje se asocian con tumores sólidos y se conocen como macrófagos asociados a tumores (TAMs) que elaboran la liberación de VEGF, MMPs y uPA, mediadores que facilitan los procesos de tumores metastásicos. Adicionalmente, se ha mostrado la coexpresión epitelial elevada de CSF-1 y fms en >50% de los tumores mamarios y se ha mostrado que la activación 30 de CSF-1-R autocrina promueve la interrupción dependiente de SRC de la integridad de unión en las estructuras acinares en células epiteliales mamarias humanas, un requisito para el escape de tumor de sitios primarios.

35 Se ha mostrado que un inhibidor de SRC, AP23846, reduce la expresión de VEGF e IL-8 en estirpes celulares de tumores sólidos humanos y no apoya la angiogénesis en espumas de gel implantadas s.c. en ratones. El IL-8 es un factor proangiogénico que es un marcador pronóstico de muchos tumores y el VEGF es un factor esencial en el apoyo de la angiogénesis. Otros experimentos también han demostrado que después de la estimulación de VEGF, el SRC se asocia preferiblemente con KDR/VEGFR-2 en lugar de Flt-1, los dos principales receptores de VEGF presentes en células endoteliales vasculares, resaltando de esa el significado potencial de la actividad de SRC asociada a KDR regulada por aumento en el proceso de la angiogénesis.

45 La familia SRC de quinasa también se ha implicado en enfermedades de remodelación ósea. Por ejemplo, ratones deficientes en SRC desarrollan osteoporosis debido a la resorción ósea deprimida por osteoclastos, lo que sugiere que la osteoporosis que resulta de la resorción ósea anormalmente alta puede ser tratada mediante la inhibición de SRC. La inhibición de SRC puede prevenir la destrucción articular que es característica en pacientes que sufren de artritis reumatoide. La SRC también se requiere para la replicación del virus de la hepatitis B, lo que sugiere una función de los inhibidores de SRC en enfermedades virales.

50 Por lo tanto los inhibidores de quinasa de la familia SRC podrían ser útiles para el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades inflamatorias e inmunológicas; enfermedades hiperproliferativas, que incluyen cáncer y enfermedades que implican neo-angiogénesis; enfermedades renales y de riñón; enfermedades de remodelación ósea; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares. Los ejemplos incluyen cáncer de mama, páncreas, pulmón, ovario, esófago, colon, neuroblastoma, melanoma, mesotelioma y cáncer gástrico, adenocarcinoma pulmonar y carcinoma de células no pequeñas, osteoporosis y artritis reumatoide.

60 Familia EPH

La familia Eph de tirosina quinasa receptoras son quinasa de células epiteliales y miembros de la familia incluyen EPHA2, EPHA3, y EPHA8.

65 El EPHA2 es un miembro de 130kDa de la familia EPH. Se ha sugerido que la función del EPHA2 incluye la regulación de la proliferación, diferenciación y función de barrera del epitelio del colon, el conjunto de red vascular, la

migración endotelial, morfogénesis capilar y angiogénesis, segmentación del sistema nervioso y hallazgo de ruta de axón.

5 El ligando de EPHA2 es Efrina A1 y se considera que esta interacción ayuda a las células de anclaje en la superficie de un órgano, así como a la regulación por disminución epitelial y/o la proliferación endotelial. Se entiende que bajo condiciones normales la interacción ayuda a regular la sobreproliferación y el crecimiento de las células epiteliales, sin embargo, si se evita o quita esta barrera de formación, puede resultar la prevención de la cicatrización adecuada.

10 Como un resultado los inhibidores de la familia EPH de quinasas, y en particular EPHA2 será útiles en una serie de trastornos inmunológicos e inflamatorios que incluyen cistitis intersticial (IC) y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD).

RET

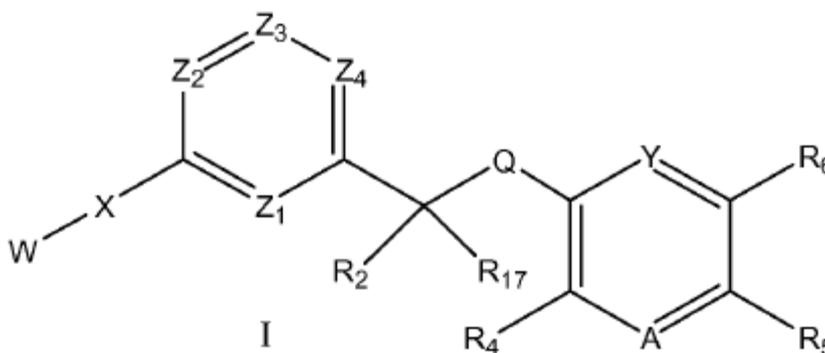
15 El RET codifica una tirosina quinasa receptora. Los reordenamientos cromosómicos somáticos relacionados con el gen RET representan la alteración genética más frecuente en el cáncer de tiroides papilar (PTC), la neoplasia maligna más común de la tiroides. A medida que la activación de mutaciones de genes que codifican las tirosina quinasas ocurre temprano en el desarrollo del cáncer, la orientación de estas quinasas ofrece una oportunidad terapéutica prometedora.

20 Consecuentemente es deseable un inhibidor de RET para el tratamiento de un rango de enfermedades que incluyen enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer de tiroides.

25 Por lo tanto subsiste la necesidad de desarrollar inhibidores de una o más FMS (CSF-1R), c-KIT, PDGFR $\beta$ , FLT3, KDR, SRC, EphA2, EphA3, EphA8, FLT1, FLT4, HCK, LCK, PTK5 (FRK) y RET, para terapias de un rango de enfermedad que incluyen enfermedades inmunológicas e inflamatorias; enfermedades hiperproliferativas que incluyen cáncer y enfermedades que involucran neo-angiogénesis; enfermedades renales y del riñón; enfermedades de remodelación ósea; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares.

30 Resumen de la invención

El alcance de la invención se define en las reivindicaciones adjuntas, también se describe un compuesto de la fórmula I:



35 en la que

Q es NR<sup>3</sup>, O o S;

40 W es H, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo de 5 a 7 miembros o heterociclilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, en los que el cicloalquilo, arilo o heterociclilo se pueden sustituir con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R<sub>17</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, OH, NO<sub>2</sub>, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, halógeno, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, Oalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> OH, alquilo C<sub>1-4</sub>Oalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, COR<sub>9</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo o heterociclilo, en el que el cicloalquilo, arilo o heterociclilo se puede sustituir 1 o 2 veces con alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido; X está ausente o se selecciona de O, NR<sub>9</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub>, NHCO, CONH, NHCONH, NHCH(CH<sub>3</sub>), NHCH(CF<sub>3</sub>), NHCH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CO, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CO, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CH(CF<sub>3</sub>) y NH alquilenos C<sub>1-6</sub> en el que hasta 3 átomos de carbono del alquilenos se reemplazan opcionalmente con NR<sub>3</sub>, S o O;

50 cada uno de Z<sub>1</sub> a Z<sub>4</sub> se selecciona independientemente de N y CR<sub>1</sub> dado que no más de dos de Z<sub>1</sub> a Z<sub>4</sub> son N;

cada R<sub>1</sub> se selecciona independientemente de H, halógeno, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido y Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido; R<sub>2</sub> y R<sub>17</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, CF<sub>3</sub>, OHalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido y alquilo C<sub>1-4</sub>Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido; o

R<sub>2</sub> y R<sub>17</sub> juntos con el átomo de carbono al cual se adhieren forman un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> sustituido o no sustituido o heterociclilo saturado de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

5 R<sub>3</sub> se selecciona de H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido;

A y Y se seleccionan independientemente de CR<sub>3</sub> y N;

10 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, CF<sub>3</sub>, halógeno y NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona de H, halógeno, OR<sub>11</sub>, NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, OHalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, y CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, S(O)nR<sub>14</sub> y arilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>, en el que el arilo o heterociclilo se pueden sustituir con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, OH, NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, halógeno, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, Oalquileno C<sub>2-4</sub> sustituido o no sustituidoOH, Oalquileno C<sub>2-4</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alquileno C<sub>1-4</sub>OH sustituido o no sustituido, alquileno C<sub>1-4</sub>Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, alquileno C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, NR<sub>7</sub>COR<sub>9</sub>, NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, N(SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>7</sub>CONR<sub>8</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, OP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;

20 n es 0 a 2;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, alquileno C<sub>1-4</sub>OH sustituido o no sustituido, alquileno C<sub>1-4</sub> Oalquilo C<sub>1-4</sub>, alquileno C<sub>1-4</sub> NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, COalquilo C<sub>1-4</sub> y arilo sustituido o no sustituido; o

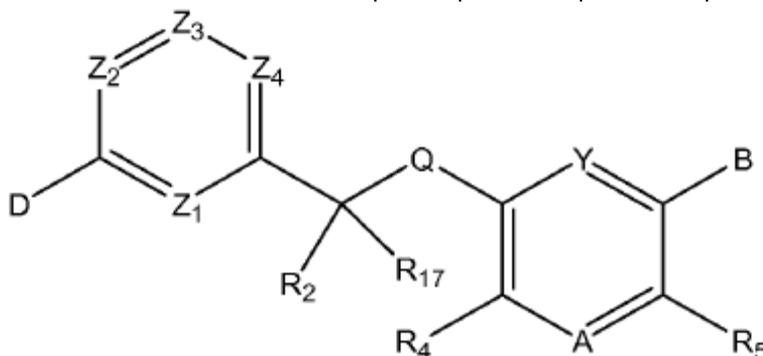
25 R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> junto con el nitrógeno al cual se adhieren forman un heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO<sub>2</sub> que se pueden sustituir con H, alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sub>9</sub> o NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>; R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido; R<sub>11</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, alquileno C<sub>2-4</sub>OH sustituido o no sustituido y alquileno C<sub>2-4</sub> NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquileno C<sub>2-4</sub>OH sustituido o no sustituido, COalquilo C<sub>1-4</sub>, COarilo y COheterociclilo; o

35 R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> junto con el nitrógeno al cual se adhieren forman un heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO<sub>2</sub> y se pueden sustituir con alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, OR<sub>9</sub> o NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>; R<sub>14</sub> se selecciona de arilo o un heterociclilo de 5 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>, en el que el arilo o heterociclilo se pueden sustituir con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, OH, NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, halógeno, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub>, Oalquileno C<sub>2-4</sub>OH, alquileno C<sub>1-4</sub> OH, alquileno C<sub>1-4</sub>Oalquilo C<sub>1-4</sub>, alquileno C<sub>1-4</sub>NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, CONR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>7</sub>CONR<sub>8</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, OP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

40 R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, OHalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, alquilo C<sub>1-4</sub>Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, COalquilo C<sub>1-4</sub> y S(O)CH<sub>3</sub>; o

45 R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> junto con el nitrógeno al cual se adhieren forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S que se pueden sustituir con alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, OR<sub>9</sub> o NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, sales, isómeros y/o profármacos de los mismos.

50 En un segundo aspecto, se proporciona un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula I definido anteriormente en el que X es una amida o sulfonamida que comprende acoplar un compuesto de la fórmula II



Fórmula II

en la que

D es NH<sub>2</sub>, NHR o CO<sub>2</sub>H;

R es alquilo C<sub>1-4</sub>;

B es un grupo saliente; y

- 5 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>17</sub>, Q, Y y A son como se definió anteriormente;  
con WR' en el que W es como se definió anteriormente y R' es NH<sub>2</sub>, NHR, CO<sub>2</sub>H, COCl, SO<sub>2</sub>Cl, COR o CHO, de tal manera que R' y D se condensan para formar X como se definió anteriormente.

- 10 Los compuestos de la fórmula I son inhibidores de quinasa, en particular inhibidores de los miembros de la familia del receptor PTK clase III tal como FMS (CSF-1R), c-KIT, PDGFR $\beta$ , PDGFR $\alpha$  o FLT3 y KDR, SRC, EphA2, EphA3, EphA8, FLT1, FLT4, HCK, LCK, PTK5 (FRK), RET, SYK, DDR1 o DDR2.

- 15 Estos compuestos son útiles en el tratamiento de una enfermedad asociada a quinasa, preferiblemente una enfermedad asociada con miembros de la familia del receptor PTK clase III tal como enfermedades asociadas a FMS (CSF-1R), c-KIT, PDGFR $\beta$ , PDGFR $\alpha$  o FLT3 y KDR, SRC, EphA2, EphA3, EphA8, FLT1, FLT4, HCK, LCK, PTK5 (FRK), RET, SYK, DDR1 o DDR2 tales como enfermedades inmunológicas e inflamatorias; enfermedades hiperproliferativas que incluyen cáncer y enfermedades que involucran neo-angiogénesis; enfermedades renales y del riñón; enfermedades de remodelación ósea; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares.

- 20 En un tercer aspecto, se proporciona un inhibidor de quinasa que comprende el compuesto de fórmula I definido anteriormente.

También se proporciona el uso del compuesto de la fórmula I definido anteriormente como un inhibidor de quinasa.

- 25 Se proporciona adicionalmente el compuesto de la fórmula I definido anteriormente para uso como un inhibidor de quinasa.

- 30 En una realización los compuestos de la fórmula I actúan como inhibidores de miembros de la familia PTK clase III tal como FMS (CSF-1R), c-KIT, PDGFR $\beta$ , PDGFR $\alpha$  o FLT3 y KDR, SRC, EphA2, EphA3, EphA8, FLT1, FLT4, HCK, LCK, PTK5 (FRK), RET, SYK, DDR1 O DDR2.

El compuesto de la fórmula I también se puede administrar en la forma de una composición farmacéutica junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

- 35 En un cuarto aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula I definido anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la composición farmacéutica también comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales.

- 40 En un quinto aspecto, se proporciona un implante que comprende el compuesto de la fórmula I definido anteriormente.

- 45 En un sexto aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad asociada a quinasa que incluye enfermedades inmunológicas e inflamatorias; enfermedades hiperproliferativas que incluyen cáncer y enfermedades que involucran neo-angiogénesis; enfermedades renales y del riñón; enfermedades de remodelación ósea; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula I o una composición farmacéutica definida anteriormente a un sujeto en necesidad del mismo.

- 50 También se proporciona el uso del compuesto de la fórmula I o una composición farmacéutica como se definió anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada a quinasa que incluye enfermedades inmunológicas e inflamatorias; enfermedades hiperproliferativas que incluyen cáncer y enfermedades que involucran neo-angiogénesis; enfermedades renales y del riñón; enfermedades de remodelación ósea; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares.

- 55 Se proporciona adicionalmente el uso del compuesto de la fórmula I o una composición farmacéutica como se definió anteriormente en el tratamiento de una enfermedad asociada a quinasa que incluyen enfermedades inmunológicas e inflamatorias; enfermedades hiperproliferativas que incluyen cáncer y enfermedades que involucran neo-angiogénesis; enfermedades renales y del riñón; enfermedades de remodelación ósea; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares.

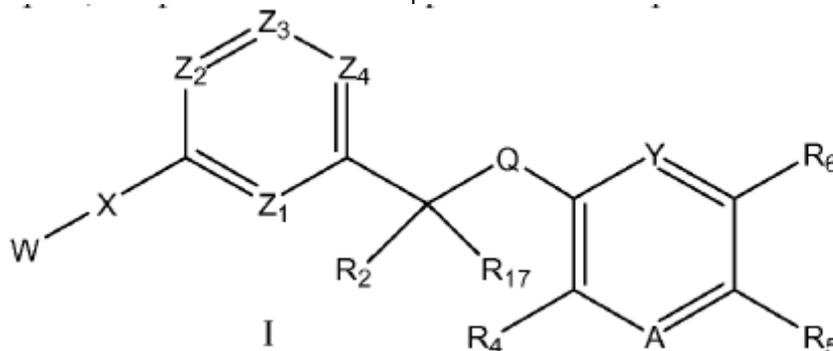
- 65 Aún se proporciona adicionalmente el compuesto de la fórmula I o una composición farmacéutica definida anteriormente para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a quinasa que incluye enfermedades inmunológicas e inflamatorias; enfermedades hiperproliferativas que incluyen cáncer y enfermedades que involucran neo-angiogénesis; enfermedades renales y del riñón; enfermedades de remodelación ósea; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares.

En un séptimo aspecto, se proporciona un método para inhibir una quinasa en una célula que comprende poner en contacto la célula con el compuesto de la fórmula I definido anteriormente.

- 5 En un octavo aspecto se proporciona un método de control de poblaciones de macrófagos que comprende poner en contacto la población de macrófagos con el compuesto de la fórmula I definido anteriormente.

Descripción detallada de la invención

- 10 La presente invención se refiere a los compuestos 7, 13, 24, 28, 29, 59, 62, 65, 100, 114, 129, 133, 143 y 147-149 que se muestran en la reivindicación 1 que están abarcados por la fórmula I y que inhiben quinastas, en particular miembros de la familia del receptor clase PTKIII tal como FMS (CSF-1R), c-KIT, PDGFR $\beta$ , PDGFR $\alpha$  o FLT3 y KDR, SRC, EphA2, EphA3, EphA8, FLT1, FLT4, HCK, LCK, PTK5 (FRK), RET, SYK, DDR1 o DDR2 y son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a quinasa que incluyen enfermedades inmunológicas e inflamatorias;
- 15 enfermedades hiperproliferativas que incluyen cáncer y enfermedades que involucran neo-angiogénesis; enfermedades renales y del riñón; enfermedades de remodelación ósea; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares. También se describe un compuesto de la fórmula I:



- 20 en la que

Q es NR<sup>3</sup>, O o S;

- 25 W es H, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo de 5 a 7 miembros o heterociclilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, en el que el cicloalquilo, arilo o heterociclilo se pueden sustituir con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R<sub>17</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, OH, NO<sub>2</sub>, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, halógeno, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, Oalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, Oalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, COR<sub>9</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo o heterociclilo, en el que el cicloalquilo, arilo o heterociclilo se puede sustituir 1 o 2 veces con alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido; X está ausente o se selecciona de O, NR<sub>9</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub>, NHCO, CONH, NHCONH, NHCH(CH<sub>3</sub>), NHCH(CF<sub>3</sub>), NHCH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CO, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CO, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CH(CF<sub>3</sub>) y NHalquilo C<sub>1-6</sub> en el que hasta 3 átomos de carbono del alquilo se reemplazan
- 30 opcionalmente con NR<sub>3</sub>, S o O;

35 cada uno de Z<sub>1</sub> a Z<sub>4</sub> se selecciona independientemente de N y CR<sub>1</sub> dado que no más de dos de Z<sub>1</sub> a Z<sub>4</sub> son N;

- 40 cada R<sub>1</sub> se selecciona independientemente de H, halógeno, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido y Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido; R<sub>2</sub> y R<sub>17</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, CF<sub>3</sub>, OHalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido y alquilo C<sub>1-4</sub>Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido; o

- 45 R<sub>2</sub> y R<sub>17</sub> juntos con el átomo de carbono al cual se adhieren forman un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> sustituido o no sustituido o heterociclilo saturado de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

R<sub>3</sub> se selecciona de H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido;

- 50 A y Y se seleccionan independientemente de CR<sub>3</sub> y N;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, CF<sub>3</sub>, halógeno y NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;

- R<sub>6</sub> se selecciona de H, halógeno, OR<sub>11</sub>, NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, OHalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, y CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, S(O)nR<sub>14</sub> y arilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>, en el que el arilo o heterociclilo se pueden sustituir con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, OH, NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, halógeno, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, Oalquileno C<sub>2-4</sub> sustituido o no sustituido, Oalquileno C<sub>2-4</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alquileno C<sub>1-4</sub>OH sustituido o no sustituido, alquileno C<sub>1-4</sub>Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, alquileno C<sub>1-4</sub> sustituido o no

sustituido  $\text{NR}_7\text{R}_8$ ,  $\text{CONR}_7\text{R}_8$ ,  $\text{CO}_2\text{R}_9$ ,  $\text{NR}_7\text{COR}_9$ ,  $\text{NR}_7\text{SO}_2\text{alquilo C}_{1-4}$ ,  $\text{N}(\text{SO}_2\text{alquilo C}_{1-4})_2$ ,  $\text{NR}_7\text{CONR}_8\text{alquilo C}_{1-4}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$ ,  $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ ,  $\text{SO}_2\text{alquilo C}_{1-4}$ , arilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;

n es 0 a 2;

5  $\text{R}_7$  y  $\text{R}_8$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido o no sustituido, alquileno  $\text{C}_{1-4}\text{OH}$  sustituido o no sustituido, alquileno  $\text{C}_{1-4}$  Oalquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alquileno  $\text{C}_{1-4}$   $\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ , COalquilo  $\text{C}_{1-4}$  y arilo sustituido o no sustituido; o

10  $\text{R}_7$  y  $\text{R}_8$  junto con el nitrógeno al cual se adhieren forman un heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y  $\text{SO}_2$  que se pueden sustituir con H, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{OR}_9$  o  $\text{NR}_9\text{R}_{10}$ ;

$\text{R}_9$  y  $\text{R}_{10}$  se seleccionan independientemente de H y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido o no sustituido;

15  $\text{R}_{11}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido o no sustituido, alquileno  $\text{C}_{2-4}\text{OH}$  sustituido o no sustituido y alquileno  $\text{C}_{2-4}$  sustituido o no sustituido  $\text{NR}_7\text{R}_8$ ;

$\text{R}_{12}$  y  $\text{R}_{13}$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquileno  $\text{C}_{2-4}\text{OH}$  sustituido o no sustituido, COalquilo  $\text{C}_{1-4}$ , COarilo y COheterociclilo; o

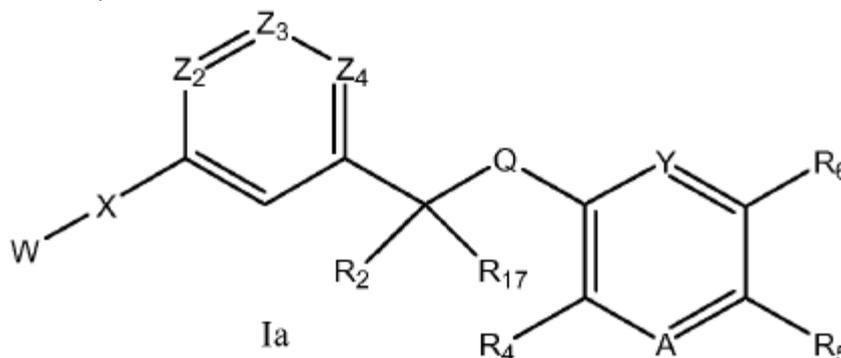
20  $\text{R}_{12}$  y  $\text{R}_{13}$  junto con el nitrógeno al cual se adhieren forman un heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y  $\text{SO}_2$  y se pueden sustituir con alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido o no sustituido,  $\text{OR}_9$  o  $\text{NR}_9\text{R}_{10}$ ;

25  $\text{R}_{14}$  se selecciona de arilo o un heterociclilo de 5 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y  $\text{SO}_2$ , en el que el arilo o heterociclilo se pueden sustituir con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido o no sustituido, OH,  $\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ , halógeno,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , CN, Oalquilo  $\text{C}_{1-4}$ , Oalquileno  $\text{C}_{2-4}\text{OH}$ , alquileno  $\text{C}_{1-4}$  OH, alquileno  $\text{C}_{1-4}$ Oalquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alquileno  $\text{C}_{1-4}\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{CONR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}_9$ ,  $\text{NR}_7\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{NR}_7\text{CONR}_8\text{alquilo C}_{1-4}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ , arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

30  $\text{R}_{15}$  y  $\text{R}_{16}$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido o no sustituido, OHalquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido o no sustituido, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ Oalquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido o no sustituido, COalquilo  $\text{C}_{1-4}$  y  $\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ ; o

35  $\text{R}_{15}$  y  $\text{R}_{16}$  junto con el nitrógeno al cual se adhieren forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S que se pueden sustituir con alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido o no sustituido,  $\text{OR}_9$  o  $\text{NR}_9\text{R}_{10}$ , sales, isómeros y/o profármacos de los mismos.

En una realización, los compuestos de la fórmula I



40 en la que

A, Q, W, Y, X,  $\text{Z}_1$ ,  $\text{Z}_2$ ,  $\text{Z}_3$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_{17}$  son como se definió anteriormente.

45 Preferiblemente Q es O o  $\text{NR}_3$  en el que  $\text{R}_3$  es H o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ .

Preferiblemente uno de  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_{17}$  es H y el otro es H o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ .

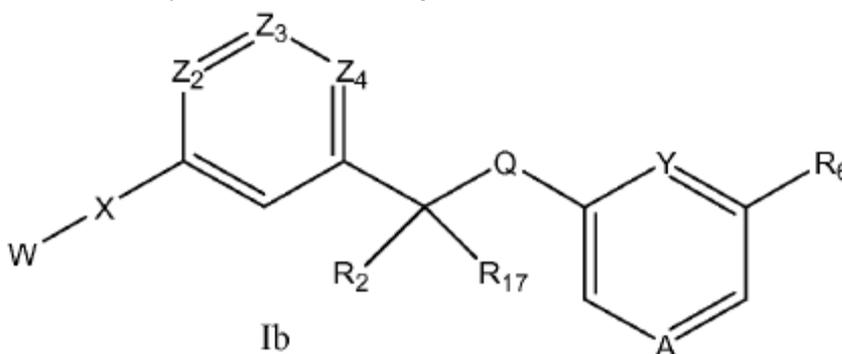
Preferiblemente ambos  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  son hidrógeno,

50 Preferiblemente ambos  $\text{Z}_2$  y  $\text{Z}_3$  son CH y  $\text{Z}_4$  es CH o  $\text{C}(\text{CH}_3)$  o uno de  $\text{Z}_2$  y  $\text{Z}_3$  son N y  $\text{Z}_4$  es CH.

Preferiblemente X es NHCO, NHCH<sub>2</sub>, NH(CH<sub>3</sub>)CO, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CO, NHSO<sub>2</sub>, NHCH(CH<sub>3</sub>), NHCONH, N(CH<sub>3</sub>)CH(CF<sub>2</sub>) o NR<sub>9</sub> en el que R<sub>9</sub> es como se definió anteriormente.

5 Preferiblemente W es ciclopropilo, fenilo, un heterociclilo de 5 o 6 miembros saturado o no saturado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S tales como piridinilo, pirazinilo, piperidinilo, furanilo o pirazolilo o un heterociclilo condensado no saturado que contiene un átomo de nitrógeno tal como indolilo o bencimidazolilo, en el que el ciclopropilo, fenilo o heterociclilo se pueden sustituir con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, OH, NO<sub>2</sub>, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, halógeno, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, Oalquilo C<sub>1-4</sub>, COR<sub>9</sub>, SO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-4</sub> y un heterociclilo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1 a 2 heteroátomos  
10 seleccionados de N, O y S tales como piperidinilo, pirazolilo, piperazinilo, morfolinilo, tiofenilo o imidazolilo, en el que R<sub>2</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son como se definió anteriormente.

En una realización preferida, los compuestos de la fórmula I y la tienen la fórmula Ib



15 en la que A, Q, W, Y, X, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>17</sub> son como se definió anteriormente.

Preferiblemente uno de Y y A es N y el otro es NR<sub>3</sub> en el que R<sub>3</sub> es como se definió anteriormente o ambos son N.

20 Preferiblemente R<sub>6</sub> es H, halógeno, CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> o fenilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S tales como piridinilo, pirazolilo, tiofenilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o imidazolilo o un heterociclilo condensado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno tales como 1,3-benzodioxolilo, en el que el fenilo o heterociclilo se pueden sustituir con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de Oalquilo C<sub>1-4</sub>, OH, NR<sub>7</sub>CONR<sub>8</sub>, NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>,  
25 alquilo C<sub>1-4</sub>OH, alquilenilo C<sub>1-4</sub>NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub> o heterociclilo de 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y O tal como piperazinilo, piperidinilo y morfolinilo.

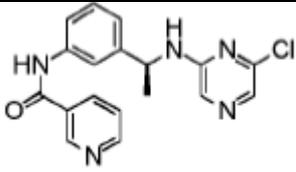
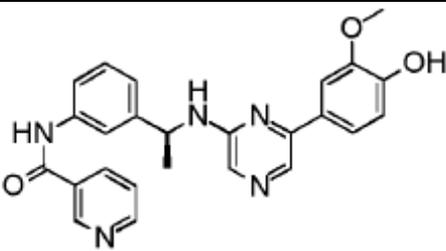
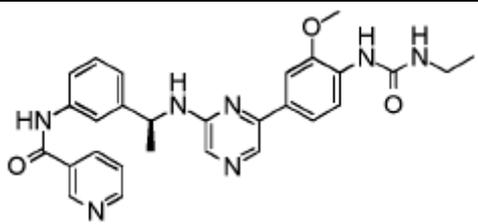
Preferiblemente, cuando W se sustituye, uno de los sustituyentes es meta para el átomo adherido a X.

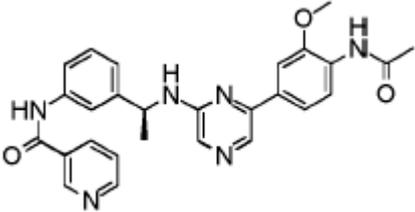
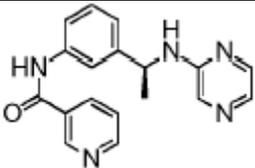
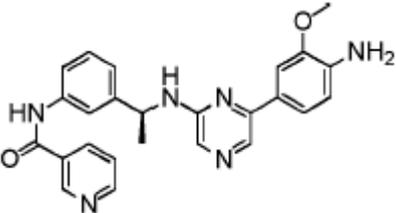
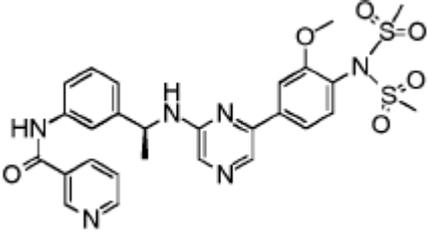
30 Preferiblemente, el metileno sustituido con R<sub>2</sub> y R<sub>17</sub> es de quiralidad S.

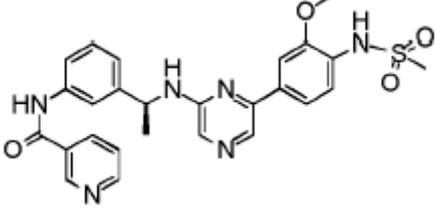
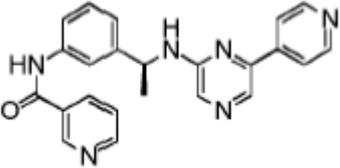
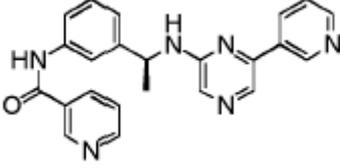
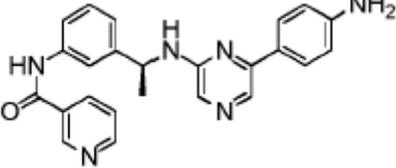
La Tabla 1 proporciona los Compuestos Número 7, 13, 24, 28, 29, 59, 62, 65, 100, 114, 129, 133, 143 y 147-149 de acuerdo con la presente invención y el compuesto de referencia.

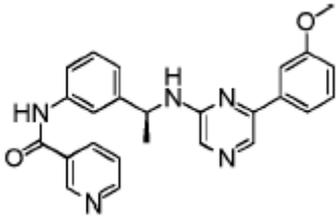
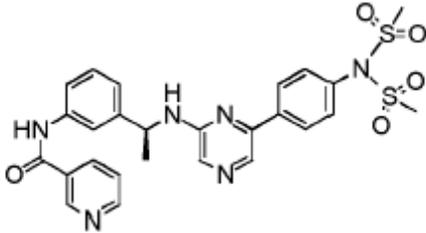
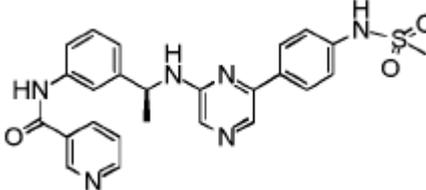
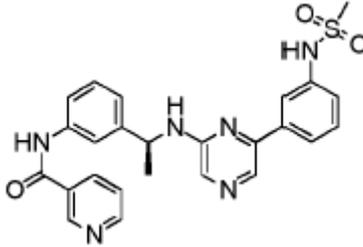
35 Tabla 1

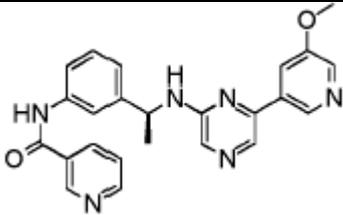
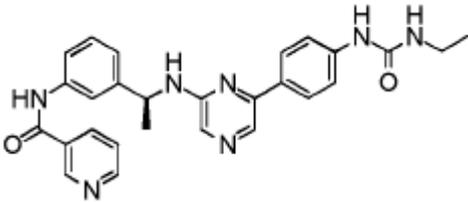
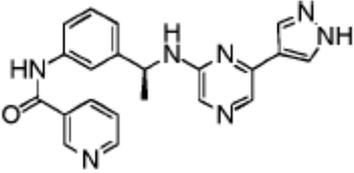
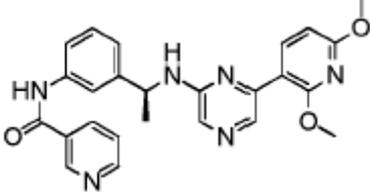
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
1		δ 1.60 (d, J 6.8 Hz, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.94-5.03 (m, 1H), 5.14 (brd, J 6.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J 8.4 Hz, 1H), 7.19 -7.54 (m, 6H), 7.65 (s, 1H), 7.73 (brs, 1H), 8.12-8.22 (m, 3H), 8.71 (dd, J 4.8, 1.7 Hz, 1H), 9.06 (d, J 1.8 Hz, 1H)	m/z (ESI) 442 (M <sup>+</sup> +1)	Ejemplo 1,2

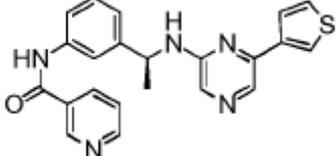
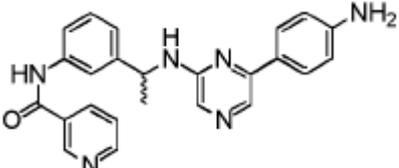
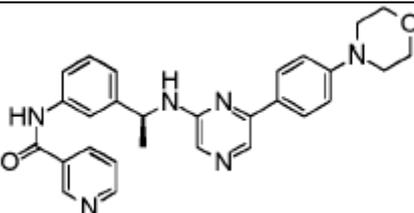
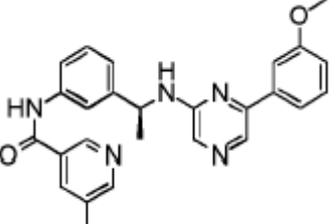
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
2		$\delta$ 1.58 (d, J 6.9 Hz, 3H), 4.87-4.96 (m, 1H), 5.28 (brd, J 6.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.63 (d, J 0.3 Hz, 1H), 7.72-7.73 (m, 1H), 7.78 (d, J 0.3 Hz, 1H), 8.15 (brs, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 8.76 (dd, J 5.0, 1.8 Hz, 1H), 9.08-9.09 (m, 1H)	m/z (EI) 353 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
3		$\delta$ 1.63 (d, J 6.9 Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.94-5.03 (m, 1H), 5.14 (brd, J 6.3 Hz, 1H), 6.14 (brs, 1H), 6.94 (d, J 8.4 Hz, 1H), 7.22 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.31-7.45 (m, 4H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.74 (brs, 1H), 8.14-8.18 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.22 (brs, 1H), 8.73 (dd, J 4.8, 1.8 Hz, 1H), 9.07 (d, J 1.8 Hz, 1H)	m/z (EI) 441 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
4		$\delta$ 1.04 (t, J 7.2 Hz, 3H), 1.51 (d, J 6.9 Hz, 3H), 3.05-3.14 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.87 (d, J 0.6 Hz, 1H), 7.21 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.45-7.62 (m, 5H), 7.86-7.94 (m, 3H), 8.14 (d, J 9.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.74 (dd, J 4.8, 1.8 Hz, 1H), 9.08 (dd, J 2.1, 0.9 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H)	m/z (EI) 511 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2

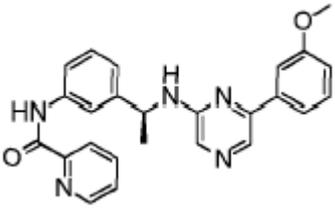
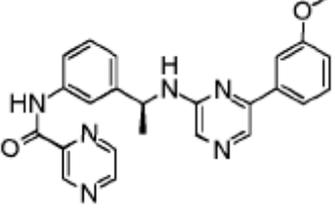
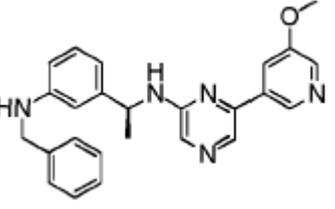
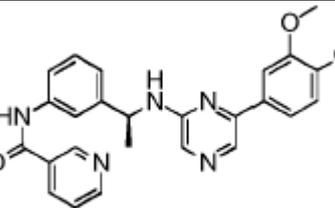
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
5		d6 DMSO $\delta$ 1.61 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.94 - 5.03 (m, 1H), 5.21 (brd, J 6.0 Hz, 1H), 7.21 (brd, J 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 4H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.74 (brs, 1H), 7.82 (brs, 1H), 8.14-8.18 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.37 (brd, J 8.7 Hz, 1H), 8.44 (brs, 1H), 8.71 (dd, J 4.8, 1.8 Hz, 1H), 9.07 (d, J 2.4 Hz, 1H)	m/z (EI) 482 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
6		$\delta$ 1.58 (d, J 6.9 Hz, 3H), 4.89-4.98 (m, 1H), 5.10(d, J 6.3 Hz, 1H), 7.18 (brd, J 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 7.69 (brs, 1H), 7.77-7.95 (m, 2H), 7.94-7.95 (m, 1H), 8.16 - 8.24 (m, 2H), 8.75 (dd, J 4.8, 1.5 Hz, 1H), 9.07 (d, J 2.4 Hz, 1H)	m/z (EI) 319 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2 (subproducto)
7		$\delta$ 1.61 (d, J 6.6 Hz, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.99 (brs, 2H), 4.95-5.02 (m, 1H), 5.07 (brd, J 6.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.31-7.42 (m, 4H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.71 (brs, 1H), 8.14-8.18 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.74 (dd, J 4.8, 1.8 Hz, 1H) 9.07 (dd, J 2.1, 0.6 Hz, 1H)	m/z (EI) 440 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
8		$\delta$ 1.63 (d, J 6.9 Hz, 3H), 3.42 & 3.43 (both s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.98 - 5.07 (m, 1H), 5.19 (brd, J 6.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.53 (m, 7H), 7.78 (brs, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.14 - 8.18 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.73 - 8.75 (dd, J 4.8, 1.5 Hz, 1H), 9.06 (d, J 1.8 Hz, 1H)	m/z (EI) 596 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 3

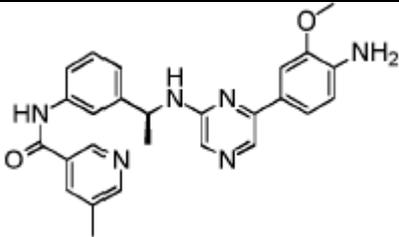
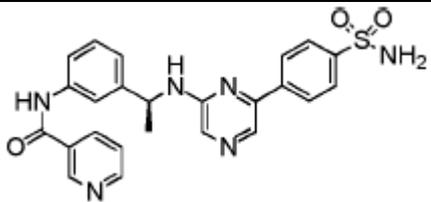
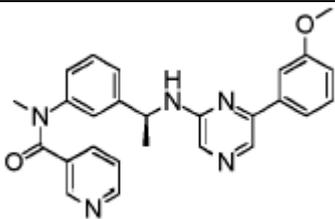
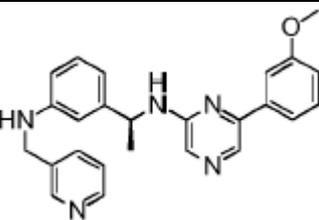
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
9		<p>δ 1.63 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.96 - 5.05 (m, 1H), 5.19 (d, J 5.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.21 - 7.24 (m, 1H), 7.31 - 7.56 (m, 6H), 7.76 (s, 1H), 7.79 (brs, 1H), 8.15 - 8.18 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.74 (brd, J 4.8 Hz, 1H), 9.06 (d, J 2.1 Hz, 1H)</p>	m/z (EI) 518 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 3
10		<p>δ 1.64 (d, J 6.9 Hz, 3H), 5.02 - 5.12 (m, 1H), 5.35 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.24 (brd, J 7.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.48 (m, 3H), 7.76 (d, J 6.3 Hz, 2H), 7.86 (brs, 2H), 8.16 - 8.20 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.37 (brs, 1H), 8.65 (d, J 6.3 Hz, 2H), 8.74 (dd, J 4.8, 1.5 Hz, 1H), 9.08 (d, J 1.5 Hz, 1H)</p>	m/z (EI) 396 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
11		<p>δ 1.62 (d, J 6.9 Hz, 3H), 5.01 - 5.10 (m, 1H), 5.36 (d, J 6.3 Hz, 1H), 7.22 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.41 (m, 3H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.79 (brs, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.13 - 8.21 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.51 (brs, 1H), 8.60 (dd, J 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.72 (dd, J 4.8, 1.8 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.10 (s, 1H)</p>	m/z (EI) 396 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
12		<p>δ 1.60 (d, J 6.6 Hz, 3H), 3.86 (brs, 2H), 4.94 - 5.03 (m, 1H), 5.08 (d, J 6.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J 8.7 Hz, 2H), 7.22 (brd, J 7.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 2H), 7.53 - 7.56 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.69 (brs, 1H), 7.73 (d, J 8.7 Hz, 2H) 8.14 - 8.17 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.28 (brs, 1H), 8.73 (dd, J 4.8, 1.8 Hz, 1H), 9.06 (d, J 1.8 Hz, 1H)</p>	m/z (EI) 410 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2

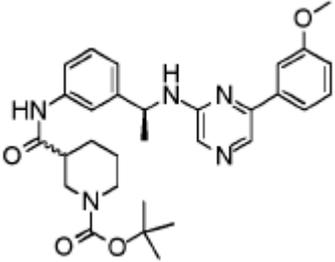
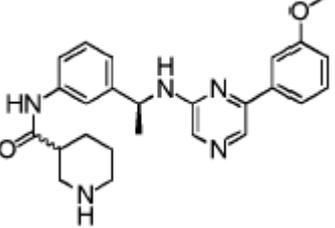
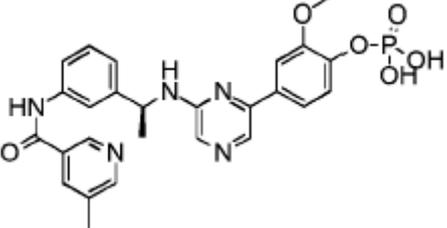
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
13		<p>δ 1.61 (d, J 6.9 Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.97 - 5.06 (m, 1H), 5.20 (brd, J 6.3 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J 8.3, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 1H), 7.30 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.44 (m, 2H), 7.52 - 7.56 (m, 1H), 7.73 (brs, 2H), 8.14 - 8.18 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.25 (brs, 1H), 8.73 (dd, J 4.8, 1.5 Hz, 1H), 9.07 (d, J 1.8 Hz, 1H)</p>	m/z (EI) 425 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
14		<p>δ 1.64 (d, J 6.6 Hz, 3H), 3.41 (s, 6H), 5.01 - 5.10 (m, 1H), 5.13 (d, J 6.3 Hz, 1H), 7.23 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.49 (m, 5H), 7.80 (m, 2H), 7.95 - 7.98 (m, 3H), 8.16 - 8.20 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.76 (brd, J 3.9 Hz, 1H), 9.08 (brs, 1H)</p>	m/z (EI) 566 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 3
15		<p>CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD δ 1.62 (d, J 6.9 Hz, 3H), 3.00 (s, 3H), 5.01 - 5.08 (m, 1H), 7.21 - 7.37 (m, 4H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.54 - 7.57 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.85 (d, J 8.7 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.24 - 8.28 (m, 1H), 8.71 (brd, J 4.8 Hz, 1H), 9.06 (brs, 1H)</p>	m/z (EI) 488 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 3
16		<p>δ 1.58 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.97 (s, 3H), 5.15 - 5.22 (m, 1H), 5.24 (d, J 6.9 Hz, 1H), 7.20 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.44 (m, 5H), 7.61 - 7.64 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.94 (brs, 1H), 8.05 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.31 (brs, 1H), 8.33 - 8.37 (m, 1H), 8.63 (brs, 1H), 8.71 (dd, J 4.8, 1.5 Hz, 1H), 9.11 (d, J 1.8 Hz, 1H)</p>	m/z (EI) 488 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2

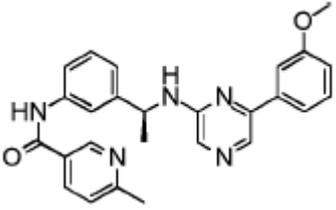
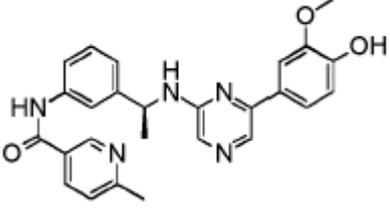
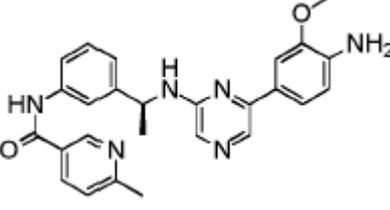
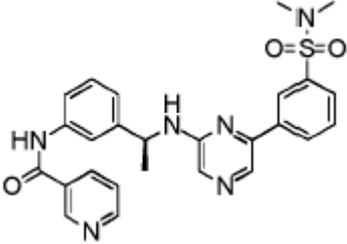
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
17		$\delta$ 1.61 (d, J 6.9 Hz, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.98 - 5.07 (m, 1H), 5.31 (d, J 6.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 2H), 7.52 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.16 - 8.20 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.29 (d, J 2.7 Hz, 1H), 8.39 (brs, 1H), 8.68 (d, J 1.5 Hz, 1H), 8.73 (dd, J 4.8, 1.5 Hz, 1H), 9.08 (d, J 1.8 Hz, 1H)	m/z (EI) 426 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
18		CDCl <sub>3</sub> + CD <sub>3</sub> OD $\delta$ 1.06 (t, J 7.2 Hz, 3H), 1.52 (d, J 6.9 Hz, 3H), 3.17 (m, 2H), 4.89 - 4.95 (m, 1H), 7.12 (brd, J 7.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.38 (m, 5H), 7.49 - 7.52 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.65 - 7.69 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 8.15 - 8.19 (m, 1H), 8.60 (dd, J 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.97 (d, J 2.1 Hz, 1H)	m/z (ESI) 482 (M <sup>+</sup> + 1)	Ejemplo 2
19		CD <sub>3</sub> OD $\delta$ 1.59 (d, J 6.9 Hz, 3H), 5.06 - 5.13 (m, 1H), 7.25 - 7.28 (m, 1H), 7.34 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.59 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.85 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.04 (brs, 2H), 8.32 - 8.36 (m, 1H), 8.71 (dd, J 4.8, 1.5 Hz, 1H), 9.07 (d, J 1.8 Hz, 1H)	m/z (EI) 385 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
20		$\delta$ 1.59 (d, J 6.3 Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.90 - 4.99 (m, 2H), 6.38 (d, J 8.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.21 (m, 1H), 7.33 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.41 (m, 1H), 7.49 - 7.53 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.03 (brs, 1H), 8.13 (d, J 8.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.17 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.73 (dd, J 4.8, 1.8 Hz, 1H), 9.06 (dd, J 2.3, 0.9 Hz, 1H)	m/z (EI) 456 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2

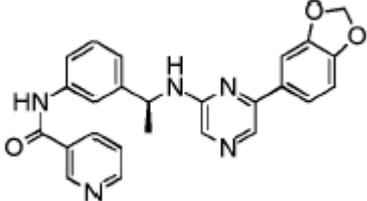
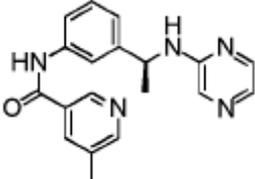
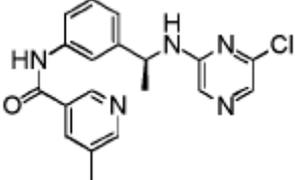
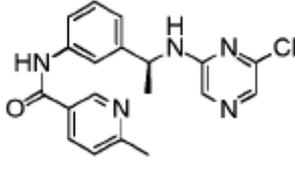
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
21		$\delta$ 1.63 (d, J 6.6 Hz, 3H), 4.99 - 5.08 (m, 2H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 7.34 - 7.44 (m, 3H), 7.49 - 7.53 (m, 1H), 7.55 (dd, J 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.85 (dd, J 3.0, 1.2 Hz, 1H), 8.00 (brs, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.17 - 8.21 (m, 1H), 8.76 (dd, J 4.8, 1.5 Hz, 1H), 9.08 (dd, J 2.2, 0.9 Hz, 1H)	m/z (EI) 401 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
22		Versión racémica del compuesto 12 Iguales datos espectrales		Ejemplo 2
23		$\delta$ 1.60 (d, J 6.6 Hz, 3H), 3.21 (t, J 1.8 Hz, 4H), 4.95 - 5.04 (m, 1H), 5.12 (d, J 6.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J 9.0 Hz, 2H), 7.22 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.52 - 7.56 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.73 (brs, 1H), 7.83 (d, J 9.0 Hz, 2H), 8.14 - 8.18 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.33 (brs, 1H), 8.72 (d, J 5.7 Hz, 1H), 9.07 (d, J 1.8 Hz, 1H)	m/z (EI) 480 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
24		$\delta$ 1.63 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.98 - 5.07 (m, 1H), 5.16 (d, J 6.3 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J 8.1, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.25 (m, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.45 - 7.49 (m, 2H), 7.53 - 7.57 (m, 1H), 7.73 (brt, J 1.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.95 - 8.00 (m, 1H), 8.06 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.58 (d, J 1.5 Hz, 1H), 8.87 (d, J 1.8 Hz, 1H)	m/z (EI) 439 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2

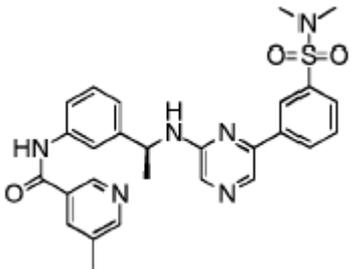
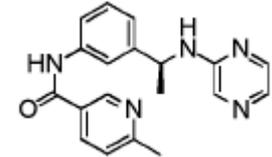
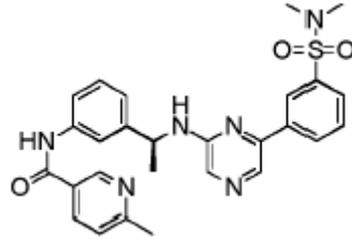
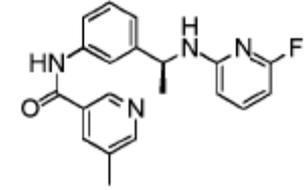
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
25		$\delta$ 1.66 (d, J 6.6 Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.03 - 5.08 (m, 2H), 6.93 - 6.97 (m, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.32 - 7.39 (m, 2H), 7.47 - 7.52 (m, 3H), 7.65 - 7.69 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.89 - 7.95 (m, 2H), 8.28 (d, J 0.3 Hz, 1H), 8.29 - 8.32 (m, 1H), 8.62 (ddd, J 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 10.05 (brs, 1H)	m/z (EI) 425 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
26		$\delta$ 1.65 (d, J 6.6 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.02 - 5.10 (m, 2H), 6.92 - 6.96 (m, 1H), 7.23 - 7.26 (m, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 2H), 7.47 - 7.50 (m, 2H), 7.62 - 7.66 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.87 (brt, J 1.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.57 (dd, J 2.4, 1.5 Hz, 1H), 8.80 (d, J 2.4 Hz, 1H), 9.51 (d, J 1.5 Hz, 1H), 9.67 (brs, 1H)	m/z (EI) 426 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
27		$\delta$ 1.57 (d, J 6.6 Hz, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 4.84 - 4.93 (m, 1H), 5.08 (d, J 6.3 Hz, 1H), 6.52 (ddd, J 7.8, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 6.66 (brt, J 1.8 Hz, 1H), 6.74 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.13 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.31 (m, 5H), 7.67 - 7.71 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.32 (d, J 2.7 Hz, 1H), 8.74 (d, J 1.5 Hz, 1H)	m/z (EI) 411 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2,4
28		$\delta$ 1.63 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.94 - 5.03 (m, 1H), 5.12 (d, J 6.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.95 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.23 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 7.51 - 7.54 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.74 (brs, 1H), 7.98 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.57 (d, J 1.5 Hz, 1H), 8.86 (d, J 1.8 Hz, 1H)	m/z (EI) 455 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2

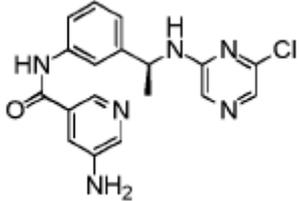
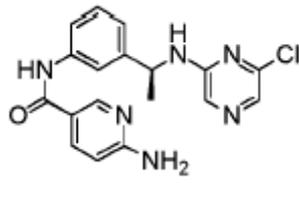
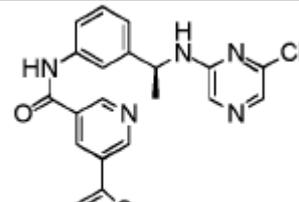
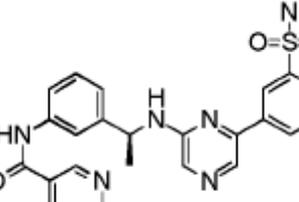
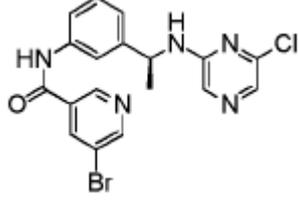
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
29		$\delta$ 1.63 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.93 - 5.02 (m, 1H), 5.06 (d, J 6.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.23 (brd, J 7.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 7.53 - 7.56 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.71 (brs, 1H), 7.98 (brs, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.58 (d, J 2.1 Hz, 1H), 8.87 (d, J 2.1 Hz, 1H)	m/z (EI) 454 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
30		CD <sub>3</sub> OD $\delta$ 1.60 (d, J 6.9 Hz, 3H), 5.08 - 5.15 (m, 1H), 7.25 - 7.36 (m, 2H), 7.44 - 7.76 (m, 2H), 7.86 - 7.93 (m, 4H), 8.02 - 8.08 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.31 - 8.35 (m, 1H), 8.70 (dd, J 4.8, 1.5 Hz, 1H), 9.06 (d, J 2.1 Hz, 1H)	m/z (EI) 474 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
31		$\delta$ 1.41 (d, J 6.6 Hz, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.82 - 4.91 (m, 1H), 4.95 (d, J 6.0 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J 7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J 8.1, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.98 - 7.02 (m, 2H), 7.21 - 7.26 (m, 2H), 7.33 - 7.35 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 8.29 (d, J 0.3 Hz, 1H) 8.33 (dd, J 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.46 (dd, J 2.7, 0.9 Hz, 1H)	m/z (EI) 439 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
32		$\delta$ 1.58 (d, J 6.6 Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 4.85 - 4.94 (m, 1H), 5.07 (d, J 6.3 Hz, 1H), 6.51 (ddd, J 8.1, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 6.68 - 6.70 (m, 1H), 6.79 (brd, J 7.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.97 (m, 1H), 7.15 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J 7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.35 (t, J 8.1 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.62 - 7.66 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.50 (dd, J 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J 2.4 Hz, 1H)	m/z (EI) 411 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2,4

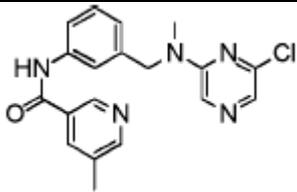
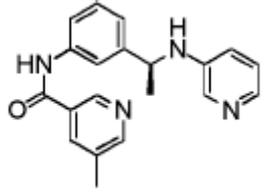
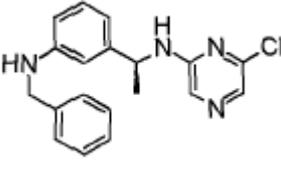
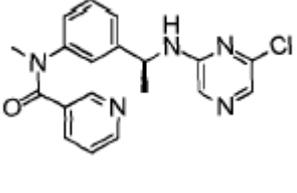
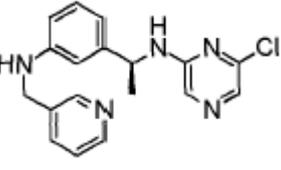
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
33		$\delta$ 1.43 & 1.44 (2 x s, 9H), 1.56 (d, J 6.9 Hz, 3H), 1.57 - 1.70 (brs, 1H), 1.84 - 2.00 (brs, 2H), 2.26 - 2.54 (m, 2H), 2.94 - 3.17 (brs, 1H), 3.25 - 3.46 (brs, 1H), 3.64 - 3.78 (brs, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.87 - 4.00 (brs, 1H), 4.92 - 5.01 (m, 1H), 5.23 (brs, 1H), 6.94 (ddd, J 8.1, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 7.13 (brd, J 7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J 8.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.71 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.49 (brs, 1H)	m/z (EI) 531 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
34		$\delta$ 1.53 - 1.59 (m, 1H), 1.62 (d, J 6.9 Hz, 3H), 1.71 - 1.82 (m, 2H), 2.08 (brs, 1H), 2.52 - 2.54 (m, 1H), 2.70 - 2.78 (m, 1H), 2.90 - 2.95 (m, 1H), 3.05 - 3.08 (m, 1H), 3.23 - 3.27 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.95 - 5.04 (m, 1H), 5.09 (d, J 6.3 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J 8.1, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 7.14 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J 8.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 1H), 7.49 - 7.51 (m, 2H), 7.71 (dt, J 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.26 (d, J 0.3 Hz, 1H), 10.50 (brs, 1H)	m/z (EI) 431 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 5
35		CD <sub>3</sub> OD $\delta$ 1.60 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.08 - 5.15 (m, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 2H), 7.38 - 7.45 (m, 2H), 7.54 - 7.57 (m, 1H), 7.65 (d, J 8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)	m/z (ESI, -ve) 534 (M <sup>+</sup> - 1)	Ejemplo 6

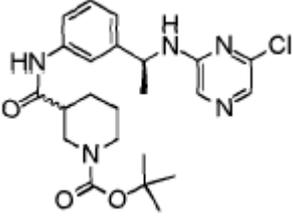
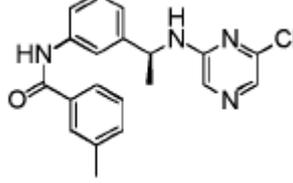
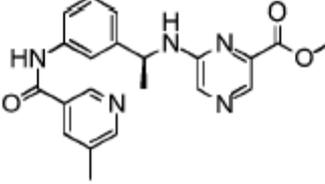
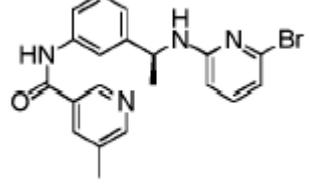
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
36		$\delta$ 1.60 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.96 - 5.05 (m, 1H), 5.21 (brs, 1H), 6.93 (dd, J 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J 7.8 Hz, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.45 - 7.47 (m, 2H), 7.52 (d, J 7.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.05 (dd, J 8.1, 2.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.26 (brs, 1H), 8.96 (d, J 2.1 Hz, 1H)	m/z (EI) 439 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
37		$\delta$ 1.63 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.97 - 5.02 (m, 1H), 5.08 (d, J 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.28 (m, 2H), 7.32 - 7.52 (m, 6H), 7.68 (s, 1H), 7.75 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.07 (dd, J 8.1, 2.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.95 (d, J 2.1 Hz, 1H)	m/z (EI) 455 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
38		$\delta$ 1.62 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.93 - 5.04 (m, 2H), 6.72 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.24 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.41 (d, J 1.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.63 (brs, 1H), 7.72 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.06 (dd, J 8.12, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.96 (d, J 2.1 Hz, 1H)	m/z (EI) 454 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
39		$\delta$ 1.60 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.69 (s, 6H), 5.00 - 5.09 (m, 1H), 5.42 (d, J 6.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J 8.1, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.60 (m, 2H), 7.71 - 7.75 (m, 1H), 7.81 - 7.84 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.04 - 8.08 (m, 1H), 8.26 - 8.30 (m, 2H), 8.53 (t, J 1.8 Hz, 1H), 8.74 (dd, J 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.48 (brs, 1H), 9.19 (dd, J 2.4, 0.9 Hz, 1H)	m/z (EI) 502 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 7

Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
40		$\delta$ 1.60 (d, J 6.9 Hz, 3H), 4.95 - 5.03 (m, 1H), 5.18 (d, J 6.3 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 6.84 (dd, J 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 4H), 7.53 - 7.56 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.15 - 8.19 (m, 1H), 8.33 (brs, 1H), 8.72 (dd, J 4.8, 1.8 Hz, 1H), 9.07 (dd, J 2.4, 0.9 Hz, 1H)	m/z (EI) 439 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 7
41		$\delta$ 1.58 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.88 - 4.97 (m, 1H), 5.16 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.56 (m, 1H), 7.69 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.79 (m, 2H), 7.94 (dd, J 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.98 - 8.00 (m, 1H), 8.18 (brs, 1H), 8.57 (d, J 2.1 Hz, 1H), 8.87 (d, J 1.8 Hz, 1H)	m/z (EI) 333 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2 (subproducto)
42		$\delta$ 1.61 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.88 - 4.97 (m, 1H), 5.17 (d, J 7.2 Hz, 1H), 7.19 (brd, J 8.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.73 (brs, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.89 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 8.62 (brs, 1H), 8.89 (brs, 1H)	m/z (EI) 367 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
43		$\delta$ 1.58 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.86 - 4.95 (m, 1H), 5.29 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.16 (brd, J 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.34 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.51 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.72 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.06 - 8.09 (m, 2H), 8.97 (d, J 2.4 Hz, 1H)	m/z (EI) 367 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1

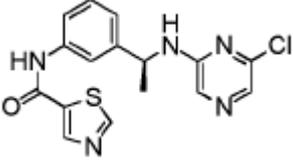
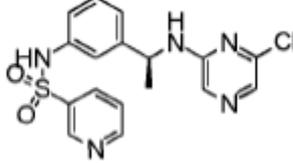
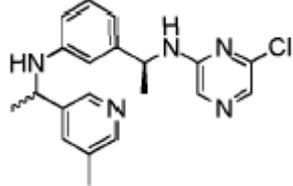
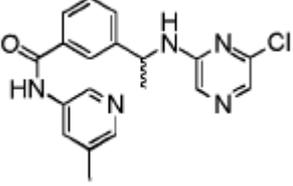
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
44		$\delta$ 1.60 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.69 (s, 6H), 5.01 - 5.10 (m, 1H), 5.26 (d, J 6.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.53 (brs, 1H), 7.58 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J 9.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.07 (d, J 7.8 Hz, 1H), 8.12 (brs, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.55 (t, J 1.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J 1.5 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.00 (d, J 1.8 Hz, 1H)	m/z (EI) 516 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
45		$\delta$ 1.56 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.86 - 4.95 (m, 1H), 5.19 (d, J 6.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.75 - 7.77 (m, 2H), 7.92 - 7.93 (m, 1H), 8.06 (dd, J 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (brs, 1H), 8.95 (d, J 2.1 Hz, 1H)	m/z (EI) 333 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2 (subproducto)
46		$\delta$ 1.61 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.69 (s, 6H), 5.01 - 5.10 (m, 1H), 5.20 (d, J 6.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 1H), 7.35 (t, J 8.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.73 - 7.76 (m, 1H), 7.79 - 7.82 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.06 - 8.09 (m, 1H), 8.18 (dd, J 8.1, 2.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.52 - 8.55 (m, 2H), 9.08 (d, J 2.1 Hz, 1H)	m/z (EI) 516 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
47		$\delta$ 1.55 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.74 - 4.83 (m, 1H), 4.94 (brd, J 6.6 Hz, 1H), 6.06 (dd, J 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.11 (dd, J 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 7.56 - 7.63 (m, 2H), 7.98 (brs, 2H), 8.58 (d, J 1.5 Hz, 1H), 8.87 (d, J 1.5 Hz, 1H)	m/z (EI) 350 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1

Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
48		CD <sub>3</sub> OD δ 1.55 (d, J 6.9 Hz, 3H), 5.03 (q, J 6.8 Hz, 1H), 7.20 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J 8.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J 2.7, 2.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.56 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.10 (d, J 2.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J 1.8 Hz, 1H)	m/z (EI) 368 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 8
49		CD <sub>3</sub> OD δ 1.54 (d, J 6.9 Hz, 3H), 5.02 (q, J 6.9 Hz, 1H), 6.60 (d, J 9.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J 8.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.69 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.97 (ddd, J 8.7, 2.4, 0.3 Hz, 1H), 8.54 (d, J 2.1 Hz, 1H)	m/z (EI) 368 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 8
50		CD <sub>3</sub> OD δ 1.56 (d, J 6.9 Hz, 3H), 5.05 (q, J 6.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 7.35 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.64 (m, 4H), 7.78 (brs, 2H), 8.54 (t, J 2.1 Hz, 1H), 8.95 (d, J 2.1 Hz, 1H), 8.98 (d, J 2.1 Hz, 1H)	m/z (EI) 435 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
51		CD <sub>3</sub> OD δ 1.59 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 5.14 (q, J 7.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 2H), 7.53 - 7.58 (m, 2H), 7.80 (brs, 1H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.08 (dd, 7.8, 1.2, Hz, 1H), 8.17 - 8.19 (m, 2H), 8.54 - 8.56 (m, 2H), 8.87 (brs, 1H)	m/z (ESI) 489 (M <sup>+</sup> + 1)	Ejemplo 2
52		δ 1.56 (d, 6.9 Hz, 3H), 4.85 - 4.94 (m, 1H), 5.32 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.50 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.30 (t, J 2.1 Hz, 1H), 8.80 (d, J 2.1 Hz, 1H), 8.96 (d, J 1.2 Hz, 1H)	m/z (EI) 433, 431 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1

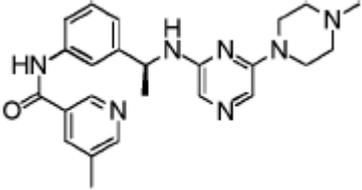
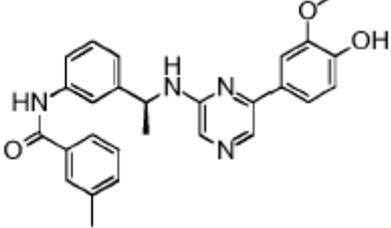
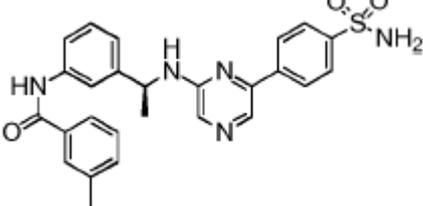
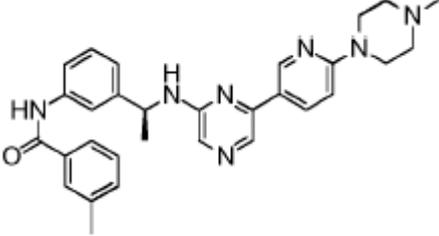
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
53		$\delta$ 2.42 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 7.04 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.53 (brs, 1H), 7.58 (brd, J 8.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (brs, 2H), 8.58 (brs, 1H), 8.87 (brs, 1H)	m/z (EI) 367 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
54		$\delta$ 1.54 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.23 (brs, 1H), 4.46 (q, J 6.6 Hz, 1H), 6.69 - 6.73 (m, 1H), 6.94 (dd, J 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.65 (brs, 1H), 7.84 (d, J 4.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J 2.4 Hz, 1H), 7.98 (brs, 1H), 8.54 (brs, 2H), 8.86 (d, J 1.5 Hz, 1H)	m/z (EI) 332 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
55		$\delta$ 1.54 (d, J 6.9 Hz, 3H), 4.32 (s, 2H) 4.71 - 4.80 (m, 1H), 5.03 (d, J 6.3 Hz, 1H), 6.53 - 6.57 (m, 1H), 6.60 - 6.61 (m, 1H), 6.68 - 6.71 (m, 1H), 7.15 (t, J 7.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.35 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.80 (s, 1H)	m/z (EI) 338 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 4
56		$\delta$ 1.36 (d, J 6.9 Hz, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.70 - 4.79 (m, 1H), 5.43 (brs, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.00 - 7.06 (m, 1H), 7.15 7.17 (m, 1H), 7.25 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.53 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.38 (brs, 1H), 8.43 (brs, 1H)	m/z (EI) 366 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
57		$\delta$ 1.51 (d, J 6.9 Hz, 3H), 4.24 (brs, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.71 - 4.80 (m, 1H), 5.35 (d, J 6.6 Hz, 1H), 6.51 (ddd, J 8.1, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.70 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.13 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.63 - 7.66 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.49 (d, J 3.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H)	m/z (EI) 339 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 4

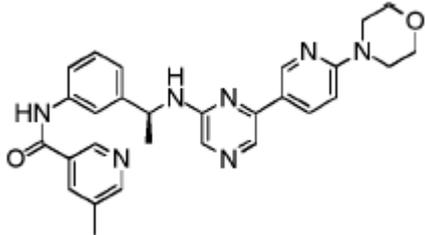
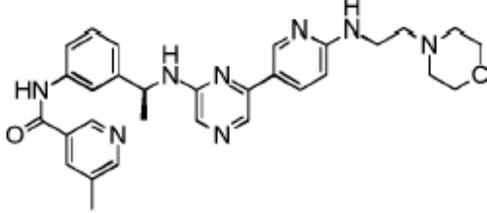
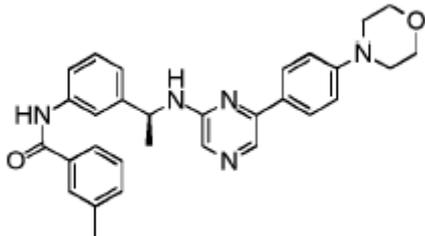
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
58		$\delta$ 1.46 & 1.47 (2xs, 9H), 1.56 (d, J 6.9 Hz, 3H), 1.63 (brs, 2H), 1.91 (brs, 1H), 2.50 (brs, 1H), 3.14 - 3.88 (m, 4H), 4.81 - 4.90 (m, 1H), 5.17 (d, J 6.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.42 (brd, J 8.1 Hz, 1H), 7.62 (brs, 1H), 7.69 (brd, J 1.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H)	m/z (EI) 459 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
59		$\delta$ 1.58 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.85 - 4.94 (m, 1H), 5.16 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 3H), 7.49 - 7.52 (m, 1H), 7.63 - 7.67 (m, 3H), 7.73 (brs, 1H), 7.73 (brs, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.86 (brs, 1H)	m/z (EI) 366 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
60		$\delta$ 1.59 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.84 - 4.94 (m, 1H), 5.49 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)	m/z (EI) 391 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 9
61		$\delta$ 1.51 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.58 - 4.67 (m, 1H), 5.10 (d, J 6.0 Hz, 1H), 6.06 (d, J 8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.09 - 7.14 (m, 2H), 7.32 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)	m/z (EI) 412, 410 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 10

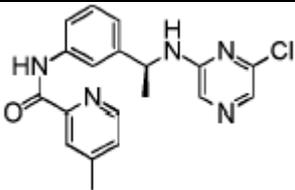
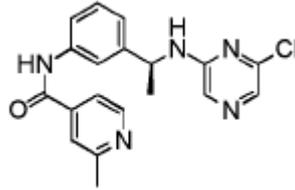
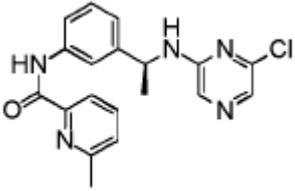
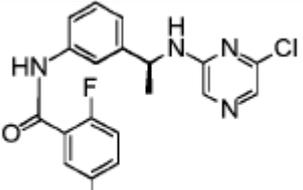
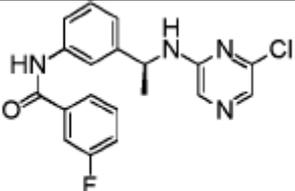
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
62		$\delta$ 1.56 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.29 (d, J 5.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.51 (m, 1H), 6.87 (t, J 2.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.86 (d, J 2.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J 1.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.09 (brs, 1H), 8.58 (d, J 1.5 Hz, 1H), 8.87 (d, J 1.8 Hz, 1H)	m/z (EI) 412, 410 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 10
63		$\delta$ 1.53 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.63 - 4.71 (m, 1H), 5.09 (d, J 6.0 Hz, 1H), 6.05 (d, J 8.1 Hz, 1H), 6.54 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.62 (m, 2H) 7.99 (s, 1H), 8.10 (brs, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.88 (s, 1H)	m/z (EI) 366 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 10
64		CD <sub>3</sub> OD $\delta$ 1.61 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 5.12 (q, J 6.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 2H), 7.50 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.93 (m, 4H), 8.03 (s, 1H), 8.05 (brs, 1H), 8.17 (brs, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)	m/z (EI) 488 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 7
65		$\delta$ 1.62 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.22 (t, J 4.8 Hz, 4H), 3.87 (t, J 4.8 Hz, 4H), 4.97 - 5.05 (m, 1H), 5.09 (d, J 6.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J 9.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.84 (d, J 9.0 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.57 (d, J 1.5 Hz, 1H), 8.87 (d, J 1.5 Hz, 1H)	m/z (EI) 494 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 7

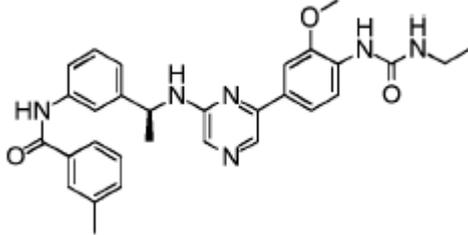
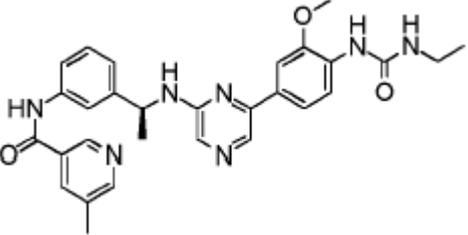
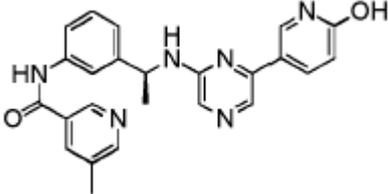
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
66		d6 DMSO $\delta$ 1.47 (d, J 6.9 Hz, 3H), 4.90 - 4.99 (m, 1H), 7.15 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.69 (brs, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.03 (d, J 7.5 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 10.41 (brs, 1H)	m/z (EI) 359 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
67		1.50 (d, J 6.9 Hz, 3H), 4.78 - 4.87 (m, 1H), 5.31 (d, J 6.3, 1H), 7.03 (ddd, J 7.8, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.18 (m, 1H), 7.26 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J 8.1, 4.8, 0.3 Hz, 1H), 7.50 (brs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.89 - 7.93 (m, 1H), 8.73 (d, J 3.6 Hz, 1H), 8.94 (d, J 1.5 Hz, 1H)	m/z (EI) 389 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 11
68		1.48 (d, J 6.6 Hz, 3H), 1.52 (d, J 6.9 Hz, 3H), 4.05 (brs, 1H), 4.44 - 4.52 (m, 1H), 4.64 - 4.75 (m, 1H), 4.99 - 5.11 (m, 1H), 6.36 - 6.40 (m, 1H), 6.45 - 6.50 (m, 1H), 6.64 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.06 (td, J 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.56 (m, 2H), 7.77 (brs, 1H), 8.30 (brs, 1H), 8.42 (brs, 1H)	m/z (EI) 367 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 12
69		$\delta$ 1.60 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.96 - 5.05 (m, 1H), 5.32 (d, J 6.9 Hz, 1H), 7.46 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.57 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.75 - 7.78 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.95 (brs, 1H), 8.16 - 8.21 (m, 3H), 8.50 (brs, 1H)	m/z (EI) 367 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 13

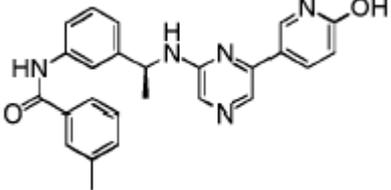
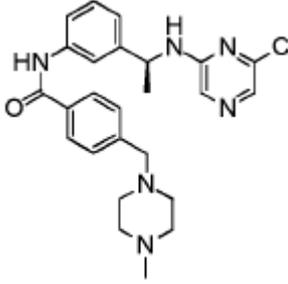
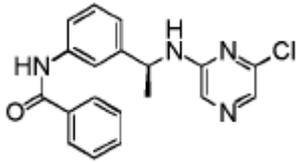
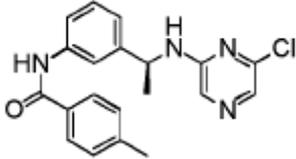
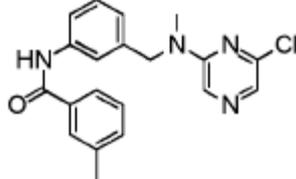
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
70		$\delta$ 1.47 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 4.80 - 4.92 (m, 1H), 5.92 (d, J 4.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.22 (m, 2H), 7.37 (brs, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.69 (brs, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.90 - 8.25 (m, 4H)	m/z (EI) 382 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 14
71		$\delta$ 1.60 (d, J 6.9 Hz, 3H), 4.87 - 4.96 (m, 1H), 5.18 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.20 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.53 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.71 (t, J 1.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H) 7.92 - 7.96 (m, 2H), 8.65 (d, J 2.7 Hz, 1H), 8.89 (t, J 1.5 Hz, 1H)	m/z (EI) 371 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
72		$\delta$ 1.58 (d, J 6.9 Hz, 3H), 4.86 - 4.95 (m, 1H), 5.26 (d, J 6.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.52 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.68 (brs, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.17 (t, J 1.8H, 1H), 8.72 (d, J 2.4 Hz, 1H), 8.93 (d, J 1.8 Hz, 1H)	m/z (EI) 388 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
73		$\delta$ 1.55 (d, J 6.3 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.33 - 3.46 (m, 4H), 3.72 - 3.75 (m, 2H), 4.80 - 4.91 (m, 2H), 7.13 - 7.16 (m, 2H), 7.28 - 7.33 (m, 2H), 7.49 (dd, J 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.99 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.56 (brs, 1H), 8.86 (brs, 1H)	m/z (EI) 418 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 15
74		$\delta$ 1.46 - 1.65 (m, 9H), 2.40 (s, 3H), 3.37 - 3.44 (m, 4H), 4.74 (brs, 1H), 4.78 - 4.87 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.16 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 7.55 - 7.62 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.07 - 8.31 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.87 (d, J 1.8 Hz, 1H)	m/z (EI) 416 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 15

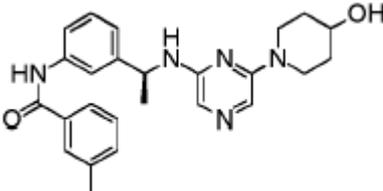
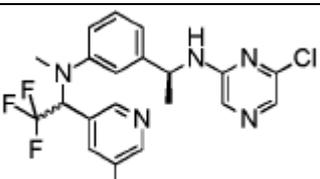
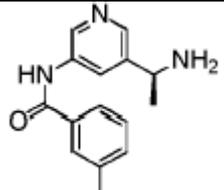
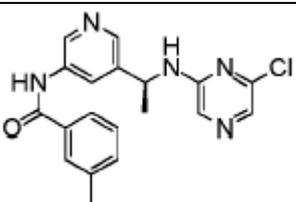
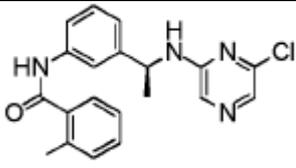
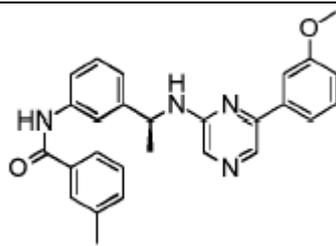
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
75		$\delta$ 1.55 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.42 - 2.45 (m, 4H), 3.41 - 3.48 (m, 4H), 4.78 - 4.86 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.15 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 2H), 7.51 (d, J 9.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.21 (brs, 1H), 8.57 (d, J 1.5 Hz, 1H), 8.87 (d, J 1.8 Hz, 1H)	m/z (EI) 431 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 15
76		$\delta$ 1.63 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.94 - 5.06 (m, 2H), 5.84 (brs, 1H), 6.95 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 3H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.48 - 7.52 (m, 1H), 7.61 - 7.64 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.77 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.83 (brs, 1H), 8.22 (s, 1H)	m/z (EI) 454 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 7
77		$\text{CD}_3\text{OD}$ $\delta$ 1.61 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 5.13 (q, J 7.2 Hz, 1H), 7.24 (dt, J 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J 7.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 2H), 7.48 - 7.52 (m, 1H), 7.55 - 7.94 (m, 7H), 8.07 (d, J 8.7 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H)	m/z (EI) 487 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 7
78		$\delta$ 1.62 (d, J 6.3 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.54 (t, J 5.1 Hz, 4H), 3.65 (t, J 5.1 Hz, 4H), 4.99 - 5.05 (m, 2H), 6.68 (d, J 9.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.55 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.72 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.95 - 8.02 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.59 (d, J 1.5 Hz, 1H), 8.75 (d, J 2.1 Hz, 1H), 8.88 (d, J 2.1 Hz, 1H)	m/z (EI) 508 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 7

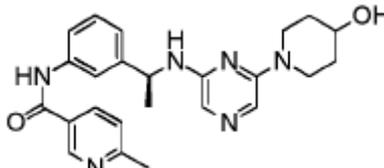
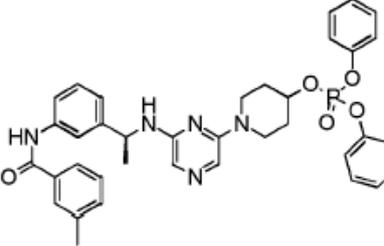
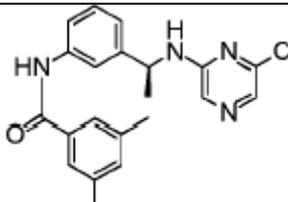
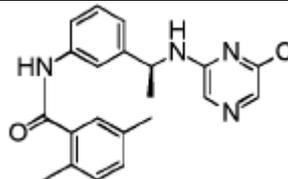
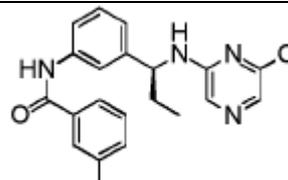
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
79		$\delta$ 1.64 (d, J 6.3 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.58 (t, J 4.8 Hz, 4H), 3.83 (t, J 4.8 Hz, 4H), 5.01 - 5.07 (m, 2H), 6.67 (d, 9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J 9.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.95 - 8.05 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.77 (dd, J 2.4, 0.6 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H)	m/z (EI) 495 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 7
80		$\delta$ 1.61 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.50 (t, J 4.5 Hz, 4H), 2.63 (t, J 6.0 Hz, 2H), 3.37 - 3.43 (m, 2H), 3.72 (t, J 4.5 Hz, 4H), 4.96 - 5.05 (m, 1H), 5.09 (brd, J 5.7 Hz, 1H), 5.35 (t, J 4.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J 8.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J 8.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.71 (brs, 1H), 7.94 (dd, J 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.14 - 8.24 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.66 (d, J 2.1 Hz, 1H), 8.89 (d, J 1.8 Hz, 1H)	m/z (ESI) 539 (M <sup>+</sup> + 1)	Ejemplo 7
81		$\delta$ 1.62 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.20 (t, J 4.8 Hz, 4H), 3.85 (t, J 4.8 Hz, 4H), 4.95 - 5.04 (m, 2H), 6.93 (d, J 9.0 Hz, 2H), 7.19 (dt, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.36 (m, 3H), 7.52 (ddd, J 7.8, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.65 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J 9.0 Hz, 2H), 7.87 (brs, 1H), 8.21 (s, 1H)	m/z (EI) 493 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 7

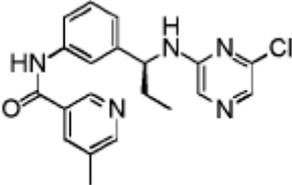
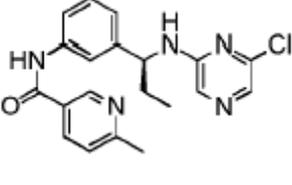
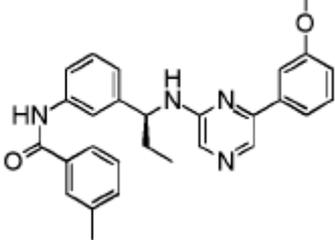
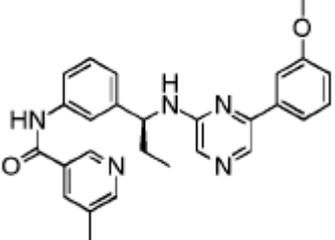
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
82		δ 1.61 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.88 - 4.97 (m, 1H), 5.18 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J 9.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.31 (m, 1H), 7.36 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.67 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.87 (t, J 2.1 Hz, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.46 (d, J 4.8 Hz, 1H), 10.07 (brs, 1H)	m/z (EI) 367 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
83		δ 1.59 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.86 - 4.95 (m, 1H), 5.17 (d, J 5.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.99 (brs, 1H), 8.65 (brs, 1H)	m/z (EI) 367 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
84		δ 1.61 (d, J 6.2 Hz, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.87 - 4.96 (m, 1H), 5.25 (brd, J 6.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.64 - 7.67 (m, 2H), 7.76 - 7.81 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.09 (d, J 7.8 Hz, 1H), 10.11 (brs, 1H)	m/z (EI) 367 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
85		δ 1.59 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.87 - 4.96 (m, 1H), 5.24 (brd, J 6.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J 12.0, 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 2H), 7.50 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.77 - 7.79 (m, 2H), 7.93 (d, 7.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J 15.0 Hz, 1H)	m/z (EI) 384 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
86		δ 1.56 (d, J 6.6 Hz, 3H), 4.84 - 4.93 (m, 1H), 5.25 (brs, 1H), 7.14 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.26 (m, 1H), 7.32 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.52 (m, 2H), 7.55 - 7.62 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.05 (brs, 1H)	m/z (EI) 370 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1

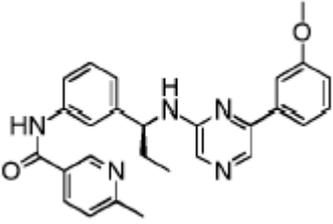
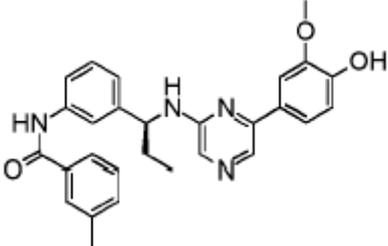
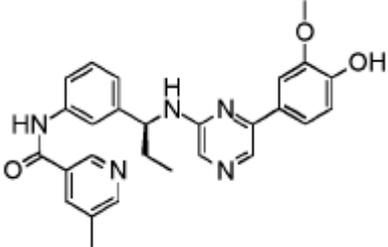
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
87		CD <sub>3</sub> OD δ 1.14 (t, J 7.2 Hz, 3H), 1.59 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.21 (q, J 7.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 5.05 - 5.13 (m, 1H), 7.23 (brd, J 6.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.44 (m, 4H), 7.53 (ddd, J 7.8, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.71 (m, 1H), 7.73 (brs, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.82 (brt, J 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J 9.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H)	m/z (EI) 524 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
88		CD <sub>3</sub> OD δ 1.15 (t, J 7.2 Hz, 3H), 1.60 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.21 (q, J 7.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.02 - 5.13 (m, 1H), 7.26 (brd, J 7.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.44 (m, 2H), 7.52 - 7.55 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.05 (d, J 9.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)	m/z (EI) 525 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
89		CD <sub>3</sub> OD δ 1.58 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 5.05 (q, J 6.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, J 9.6, 0.6 Hz, 1H), 7.24 (dt, J 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J 7.8, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.85 (brt, J 1.5 Hz, 1H), 7.97 (brs, 1H), 8.02 (dd, J 2.7, 0.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, J 9.6, 2.7 Hz, 1H), 8.16 (brs, 1H), 8.55 (brs, 1H), 8.87 (brs, 1H)	m/z (EI) 426 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2

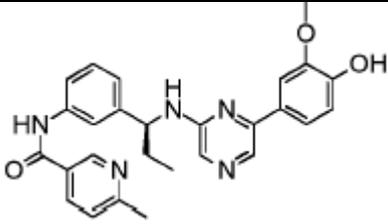
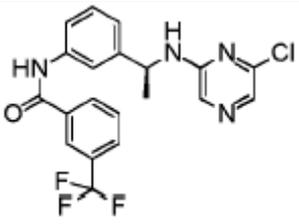
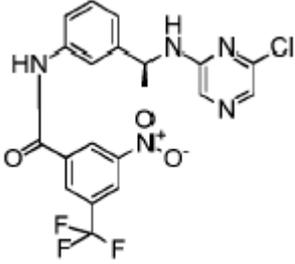
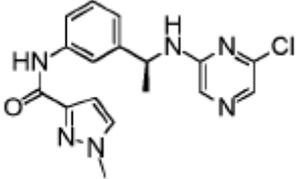
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
90		<p>CD<sub>3</sub>OD δ 1.57 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 5.04 (q, J 6.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J 9.6 Hz, 1H), 7.21 (dt, J 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.38 (m, 2H), 7.44 (ddd, J 7.8, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.72 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.79 (brs, 1H), 7.84 (t, J 1.5 Hz, 1H), 7.96 (brs, 1H), 8.02 (d, J 2.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, J 9.6, 2.4 Hz, 1H)</p>	m/z (EI) 425 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 2
91		<p>δ 1.58 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.47 (brs, 8H), 3.56 (s, 2H), 4.85 - 4.94 (m, 1H), 5.22 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.13 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J 8.4 Hz, 2H), 7.49 (ddd, J 8.1, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.74 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.81 (d, J 8.4 Hz, 2H), 7.93 (brs, 1H)</p>	m/z (EI) 465 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
92		<p>e δ 1.56 (d, J 6.9 Hz, 3H), 4.84 - 4.93 (m, 1H), 5.26 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.15 (m, 1H), 7.32 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.57 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.72 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.84 - 7.88 (m, 2H), 8.01 (brs, 1H)</p>	m/z (EI) 352 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
93		<p>δ 1.58 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.85 - 4.94 (m, 1H), 5.18 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.13 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 3H), 7.49 (ddd, J 7.8, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (brs, 1H), 7.73 - 7.79 (m, 4H), 7.88 (brs, 1H)</p>	m/z (EI) 366 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
94		<p>δ 2.40 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 6.99 (d, J 6.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 3H), 7.54 - 7.67 (m, 4H), 7.79 (brs, 1H), 7.85 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H)</p>	m/z (EI) 366 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1

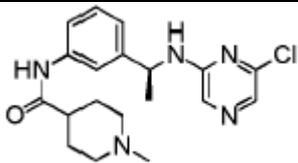
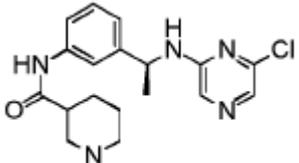
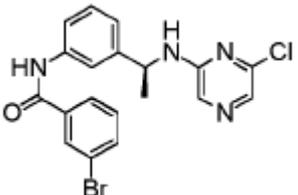
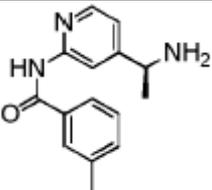
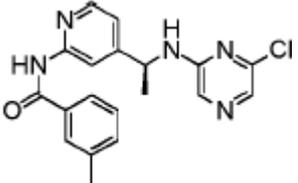
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
95		$\delta$ 1.54 (d, J 6.3 Hz, 3H), 1.83 - 1.91 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.99 - 3.09 (m, 2H), 3.80 - 4.01 (m, 3H), 4.77 - 4.88 (m, 2H), 7.09 - 7.14 (m, 2H), 7.26 - 7.35 (m, 4H), 7.49 (ddd, J 8.1, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 3H), 8.02 (brs, 1H)	m/z (EI) 431 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 16
96			m/z (EI) 435 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 17
97		$\delta$ 1.42 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.19 (q, J 6.6 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.65 - 7.7 (m, 2H), 8.25 (brs, 1H), 8.29 (t, J 2.1 Hz, 1H), 8.35 (d, J 1.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J 2.4 Hz, 1H)	m/z (EI) 255 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 18
98		$\delta$ 1.65 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 5.03 - 5.12 (m, 1H), 5.20 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.41 (m, 2H), 7.64 - 7.72 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.45 (brs, 1H), 8.58 (brs, 1H)	m/z (EI) 367 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 18
99		$\delta$ 1.60 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 4.86 - 4.95 (m, 1H), 5.17 (d, J 6.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.40 (m, 4H), 7.46 - 7.54 (m, 3H), 7.64 (brs, 1H), 7.73 (brs, 1H), 7.79 (s, 1H)	m/z (EI) 366 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
100		$\delta$ 1.63 (d, J 7.2 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.98 - 5.06 (m, 1H), 5.10 (d, J 6.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.97 (m, 1H), 7.21 (brd, J 7.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 4H), 7.47 - 7.50 (m, 2H), 7.52 - 7.56 (m, 1H), 7.62 - 7.66 (m, 1H), 7.68 (brs, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.88 (brs, 1H), 8.27 (s, 1H)	m/z (EI) 438 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 7

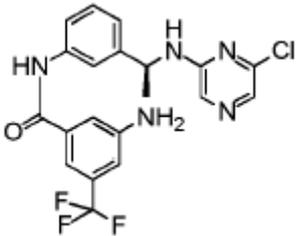
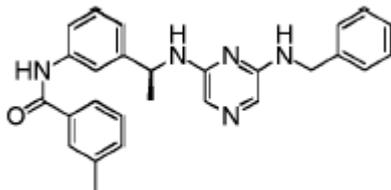
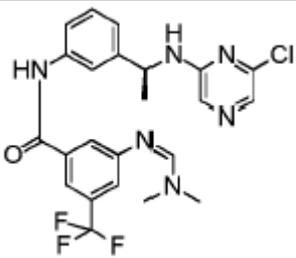
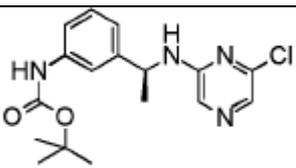
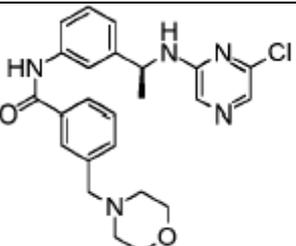
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
101			m/z (EI) 432 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 16
102		δ 1.56 (d, J 6.3 Hz, 3H), 1.63 - 1.81 (m, 2H), 1.83 - 1.97 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.23 - 3.37 (m, 2H), 3.62 - 3.78 (m, 2H), 4.73 - 4.87 (m, 3H), 7.11 - 7.38 (m, 16H), 7.45 (d, J 8.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.72 (m, 3H), 7.92 (brs, 1H)	m/z (EI) 413 (M <sup>+</sup> - H - OP(O)(O Ph) <sub>2</sub> )	Ejemplo 19
103		δ 1.58 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.38 (s, 6H), 4.85 - 4.94 (m, 1H), 5.22 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.33 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.50 - 7.54 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.72 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.91 (brs, 1H)	m/z (EI) 380 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
104		δ 1.60 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.86 - 4.95 (m, 1H), 5.16 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.20 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.34 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.50 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.72 (brs, 1H), 7.79 (s, 1H)	m/z (EI) 380 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
105		δ 0.98 (t, J 7.5 Hz, 3H), 1.86 - 1.96 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 4.58 - 4.65 (m, 1H), 5.17 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.11 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 3H), 7.48 - 7.52 (m, 1H), 7.63 - 7.71 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.82 (brs, 1H)	m/z (EI) 380 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1

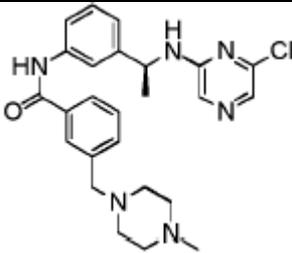
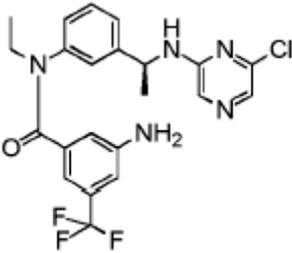
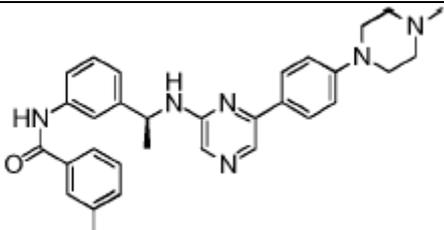
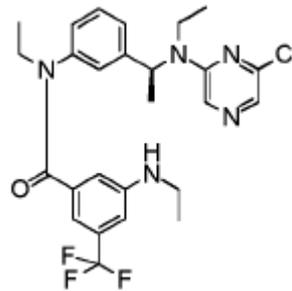
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
106		$\delta$ 0.98 (t, J 7.8 Hz, 3H), 1.86 - 1.96 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 4.59 - 4.66 (m, 1H), 5.30 (d, J 6.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.69 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.99 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 8.59 (brs, 1H), 8.88 (brs, 1H)	m/z (EI) 381 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
107		$\delta$ 0.99 (t, J 7.2 Hz, 3H), 1.87 - 1.97 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 4.59 - 4.66 (m, 1H), 5.19 (d, J 6.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J 8.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.51 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.71 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.84 (brs, 1H), 8.09 (dd, J 8.1, 2.1 Hz, 1H), 8.98 (d, J 2.1 Hz, 1H)	m/z (EI) 381 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
108		$\delta$ 1.00 (t, J 7.2 Hz, 3H), 1.86 - 2.02 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.71 - 4.78 (m, 1H), 5.14 (d, J 6.3 Hz, 1H), 6.92 - 6.96 (m, 1H), 7.16 (d, J 7.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 4H), 7.45 - 7.48 (m, 2H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 7.61 - 7.67 (m, 2H), 7.72 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.90 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H)	m/z (EI) 452 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 7
109		$\delta$ 1.00 (t, J 7.5 Hz, 3H), 1.84 - 2.01 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.71 - 4.78 (m, 1H), 5.35 (d, J 6.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.95 (m, 1H), 7.19 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 2H), 7.43 - 7.46 (m, 2H), 7.53 - 7.56 (m, 1H), 7.70 (t, J 1.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.95 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (brs, 1H), 8.53 (d, J 2.4 Hz, 1H), 8.86 (d, J 2.1 Hz, 1H)	m/z (EI) 453 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 7

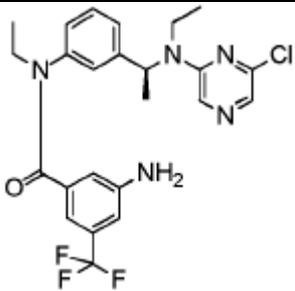
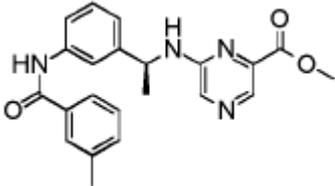
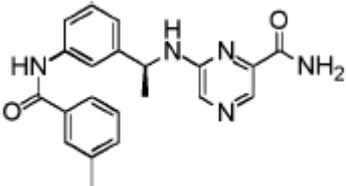
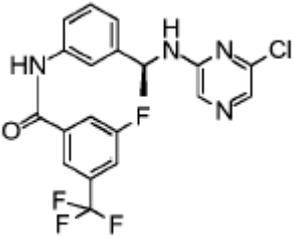
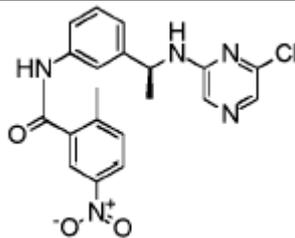
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
110		<p>δ 0.97 (t, J 7.2 Hz, 3H), 1.81 - 1.97 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.69 - 4.76 (m, 1H), 5.37 (d, J 6.6 Hz, 1H), 6.91 - 6.94 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.50 (d, J 9.0 Hz, 1H), 7.69 (brs, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.01 (dd, J 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H), 8.95 (d, J 1.8 Hz, 1H)</p>	m/z (EI) 453 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 7
111		<p>δ 1.00 (t, J 7.2 Hz, 3H), 1.87 - 1.99 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.67 - 4.74 (m, 1H), 5.16 (d, J 6.3 Hz, 1H), 6.06 (brs, 1H), 6.95 (d, J 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 3H), 7.41 (dd, J 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 2H), 7.61 - 7.67 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.19 (s, 1H)</p>	m/z (EI) 468 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 7
112		<p>δ 1.00 (t, J 7.5 Hz, 3H), 1.84 - 2.00 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.68 - 4.74 (m, 1H), 5.26 (d, J 6.6 Hz, 1H), 6.37 (brs, 1H), 6.93 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J 7.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.42 (brs, 1H), 8.52 (d, J 1.2 Hz, 1H), 8.86 (d, J 1.8 Hz, 1H)</p>	m/z (ESI) 470 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 7

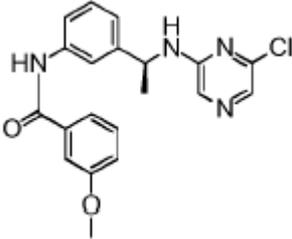
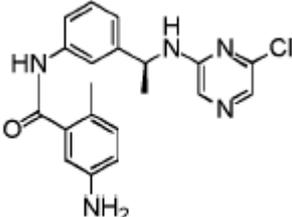
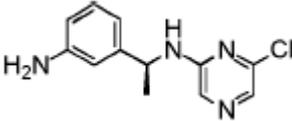
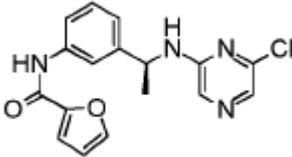
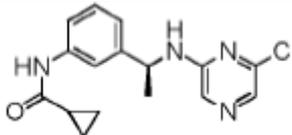
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
113		<p>δ 0.97 (t, J 7.2 Hz, 3H), 1.80 - 1.96 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.65 - 4.71 (m, 1H), 5.29 (d, J 6.3 Hz, 1H), 6.74 (brs, 1H), 6.90 (d, J 8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.18 (m, 2H), 7.27 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J 2.4 Hz, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.02 (dd, J 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.95 (d, J 1.8 Hz, 1H)</p>	<p>m/z (ESI) 470 [M + H]<sup>+</sup></p>	Ejemplo 7
114		<p>δ 1.60 (d, J 6.3 Hz, 3H), 4.87 - 4.95 (m, 1H), 5.13 (d, J 7.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.55 (m, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.80 - 7.88 (m, 3H), 8.06 (d, J 7.8 Hz, 1H), 8.13 (brs, 1H)</p>	<p>m/z (ESI) 421 [M + H]<sup>+</sup></p>	Ejemplo 1
115		<p>CD<sub>3</sub>OD δ 1.56 (d, J 6.6 Hz, 3H), 5.05 (q, J 6.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J 9.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.61 - 7.64 (m, 1H), 7.79 (brs, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.71 (brs, 1H), 9.06 (brs, 1H)</p>	<p>m/z (EI) 465 (M<sup>+</sup>)</p>	Ejemplo 1
116		<p>δ 1.60 (d, J 6.9 Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.86 - 4.94 (m, 1H), 5.14 (d, J 6.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J 2.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J 2.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.57 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.80 (brs, 2H), 8.70 (brs, 1H)</p>	<p>m/z (EI) 356 (M<sup>+</sup>)</p>	Ejemplo 1

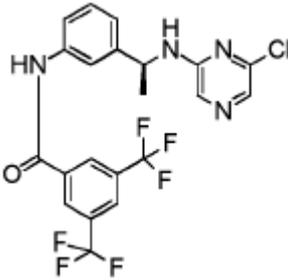
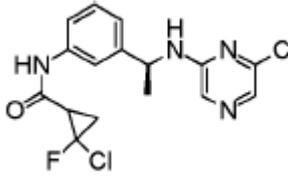
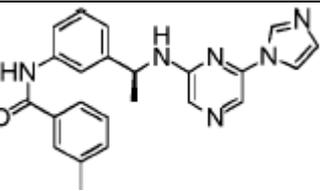
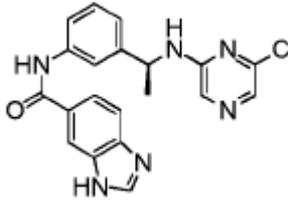
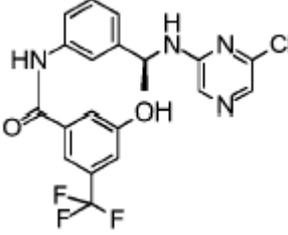
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
117		$\delta$ 1.56 (d, J 6.9 Hz, 3H), 1.85 - 2.07 (m, 6H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.92 - 2.97 (m, 2H), 4.81 - 4.90 (m, 1H), 5.09 (d, J J 7.2 Hz, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.19 (brs, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.65 (brs, 1H), 7.79 (s, 1H)	m/z (EI) 373 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
118		$\delta$ 1.51 (d, J 6.9 Hz, 3H), 1.87 - 1.97 (m, 5H), 2.18 - 2.26 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.90 (m, 2H), 4.80 - 4.91 (m, 1H), 5.57 (d, J 6.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.27 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J 8.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.62 (brs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.89 (brs, 1H)	m/z (EI) 373 (M <sup>+</sup> )	Ejemplo 1
119		$\delta$ 1.56 (d, J 6.9 Hz, 3H), 4.84 - 4.93 (m, 1H), 5.20 (d, J 6.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.48 - 7.52 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.64 - 7.69 (m, 2H), 7.75 - 7.78 (m, 2H), 7.97 - 7.99 (m, 2H)	m/z (ESI) 431, 433, 435 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1
120		$\delta$ 1.43 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.16 (q, J 7.2Hz, 1H), 7.10 - 7.12 (m, 1H), 7.38 - 7.40 (m, 2H), 7.70 - 7.75 (m, 2H), 8.24 (d, J 6.0 Hz, 1H), 8.39 (brs, 1H), 8.60 (brs, 1H)	m/z (ESI) 256 [M + H] <sup>+</sup>	
121		$\delta$ 1.62 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.94 - 5.03 (m, 1H), 5.18 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.40 (m, 2H), 7.70 - 7.73 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 8.25 (d, J 5.1 Hz, 1H), 8.44 (brs, 1H), 8.65 (brs, 1H)	m/z (ESI) 368 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 18

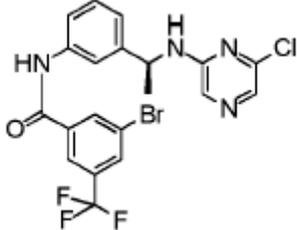
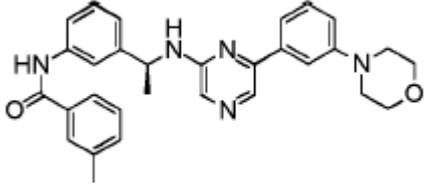
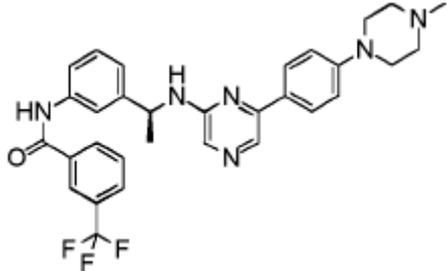
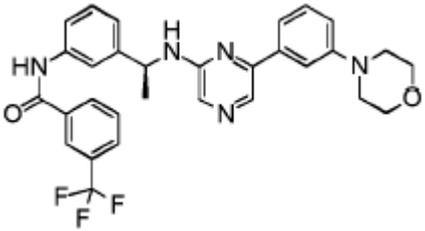
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
122		δ 1.59 (d, J 6.9 Hz, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.85 - 4.93 (m, 1H), 5.14 (d, J 6.9 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.16 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 3H), 7.49 - 7.53 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.70 (t, J 1.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.81 (brs, 1H)	m/z (ESI) 436 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 20
123		δ 1.55 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.39 - 4.53 (m, 2H), 4.62 (t, J 4.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J 6.6 Hz, 1H), 4.80 - 4.89 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.13 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.26 - 7.40 (m, 8H), 7.53 - 7.57 (m, 1H), 7.62 - 7.65 (m, 2H), 7.67 (brs, 1H), 7.80 (brs, 1H)	m/z (ESI) 438 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 21
124		δ 1.61 (d, J 6.6 Hz, 3H), 3.09 (brs, 6H), 4.87 - 4.96 (m, 1H), 5.12 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.17 (brd, J 7.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.50 - 7.54 (m, 1H), 7.59 (brs, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.71 (brs, 1H), 7.74 (brs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.86 (brs, 1H)	m/z (ESI) 491 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 22
125		δ 1.52 (s, 9H), 1.57 (d, J 6.6 Hz, 3H), 4.80 - 4.89 (m, 1H), 5.09 (d, J 6.6 Hz, 1H), 6.49 (brs, 1H), 7.01 - 7.04 (m, 1H), 7.16 - 7.20 (m, 1H), 7.26 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.48 (brs, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.80 (s, 1H)	m/z (ESI) 394 [M + 2Na] <sup>+</sup> , 371 [M + Na] <sup>+</sup>	
126		δ 1.57 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.45 (t, J 4.5 Hz, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.70 (t, J 4.5 Hz, 4H), 4.85 - 4.94 (m, 1H), 5.29 (d, J 6.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.54 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.73 - 7.75 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.84 (t, J 4.5 Hz, 1H), 8.09 (brs, 1H)	m/z (ESI) 452 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1

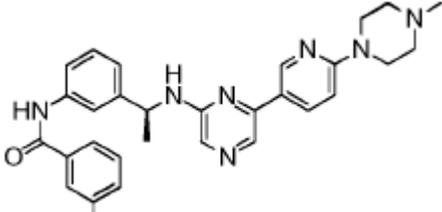
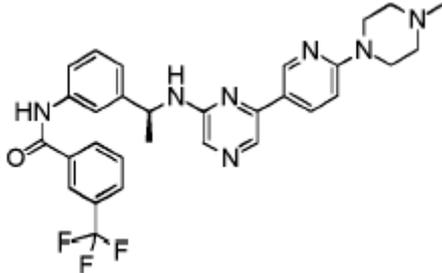
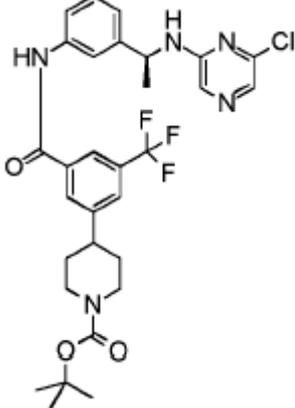
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
127		δ 1.59 (d, J 6.5 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.40 - 2.59 (m, 8H), 3.57 (s, 2H), 4.88 - 4.93 (m, 1H), 5.17 (d, J 7.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.76 - 7.78 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.97 (brs, 1H)	m/z (ESI) 465 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1
128		δ 1.22 (t, J 6.9 Hz, 3H), 1.43 (d, J 6.9 Hz, 3H), 3.86 (brs, 2H), 3.93 - 4.00 (m, 2H), 4.68 - 4.77 (m, 1H), 4.95 (d, J 6.0 Hz, 1H), 6.67 (brs, 1H), 6.72 - 6.74 (m, 2H), 6.95 - 7.00 (m, 2H), 7.15 - 7.19 (m, 1H), 7.26 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.82 (s, 1H)	m/z (ESI) 464 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 23
129		CDCl <sub>3</sub> + CD <sub>3</sub> OD δ 1.60 (d, J 6.3 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.95 - 3.06 (m, 3H), 3.47 - 3.53 (m, 4H), 3.67 - 3.77 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 6.84 (brd, J 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.30 (m, 2H), 7.60 - 7.73 (m, 7H), 7.82 (brs, 1H), 7.87 (brs, 1H)	m/z (ESI) 507 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 2
130		δ 0.96 (t, J 6.9 Hz, 3H), 1.20 (t, J 6.9 Hz, 3H), 1.21 (t, J 6.9 Hz, 3H), 1.45 (d, J 7.2 Hz, 3H), 2.84 - 3.07 (m, 4H), 3.76 (brs, 1H), 3.96 (q, J 6.9 Hz, 2H), 5.82 (q, J 6.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.68 (d, J 1.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.05 - 7.12 (m, 2H), 7.27 (t, J 8.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.77 (s, 1H)	m/z (ESI) 520 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 23

Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
131		δ 0.99 (t, J 7.2 Hz, 3H), 1.20 (t, J 7.2 Hz, 3H), 1.48 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.83 - 3.12 (m, 2H), 3.85 (brs, 2H), 3.94 (q, J 7.2 Hz, 3H), 5.81 (q, J 6.6 Hz, 1H), 6.70 (t, J 2.1 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.03 - 7.13 (m, 2H), 7.27 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.78 (s, 1H)	m/z (ESI) 492 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 23
132		δ 1.59 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.82 - 4.91 (m, 1H), 5.39 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 3H), 7.54 - 7.58 (m, 1H), 7.62 - 7.66 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.72 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.96 (brs, 1H), 8.51 (s, 1H)	m/z (ESI) 391 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 24
133		δ 1.62 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.88 - 4.97 (m, 1H), 5.21 (d, J 6.0 Hz, 1H), 5.50 (brs, 1H), 7.14 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 5H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.58 (s, 1H)	m/z (ESI) 376 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 24
134		δ 1.60 (d, J 6.9 Hz, 3H), 4.86 - 4.95 (m, 1H), 5.13 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.77 - 7.80 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.90 (s, 1H)	m/z (ESI) 439 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1
135		δ 1.59 (d, J 7.2 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.86 - 4.95 (m, 1H), 5.21 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J 7.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.18 (s, J 8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H)	m/z (ESI) 412 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1

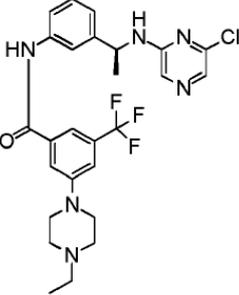
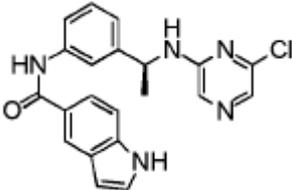
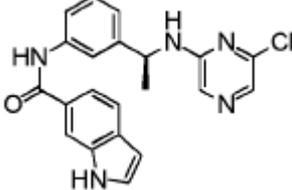
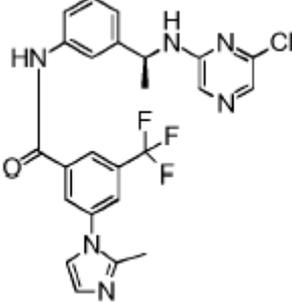
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
136		δ 1.59 (d, J 6.9 Hz, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.88 - 4.94 (m, 1H), 5.17 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.11 (m, 1H), 7.15 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J 4.8 Hz, 2H), 7.43 - 7.44 (m, 1H), 7.48 - 7.51 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.74 - 7.75 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.90 (s, 1H)	m/z (ESI) 383 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1
137		δ 1.60 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.75 (brs, 2H), 4.86 - 4.94 (m, 1H), 5.18 (d, 6.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, J 7.8, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, 2.1 Hz, 1H), 7.04 (d, 8.1 Hz, 1H), 7.14 (d, 8.1 Hz, 1H), 7.33 (t, 7.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.79 (s, 1H)	m/z (ESI) 382 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 20
138		δ 1.54 (d, J 6.3 Hz, 3H), 3.68 (brs, 2H), 4.70 - 4.79 (m, 1H), 5.05 (brd, J 6.3 Hz, 1H), 6.56 - 6.60 (m, 1H), 6.65 (t, J 1.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.79 (s, 1H)	m/z (ESI) 249 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1
139		δ 1.60 (d, J 6.3 Hz, 3H), 4.86 - 4.95 (m, 1H), 5.16 (d, J 6.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, J 3.8, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J 3.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.52 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.10 (s, 1H)	m/z (ESI) 343 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1
140		CD <sub>3</sub> OD δ 0.74 - 0.81 (m, 4H), 1.43 (d, J 7.2 Hz, 3H), 1.71 - 1.80 (m, 1H), 4.84 - 4.93 (m, 1H), 7.03 (d J 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J 8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.00 (d, J 7.2 Hz, 1H)	m/z (ESI) 317 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1

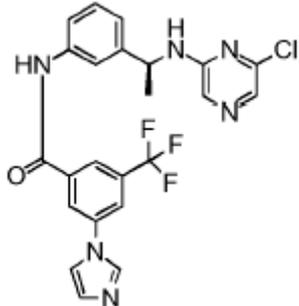
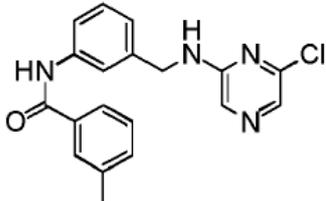
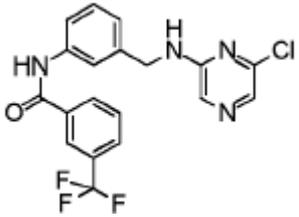
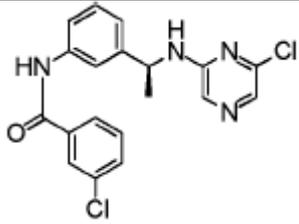
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
141		$\delta$ 1.59 (d, J 6.3 Hz, 3H), 4.85 - 4.94 (m, 1H), 5.13 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J 7.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J 7.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.55 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.31 (s, 2H)	m/z (ESI) 489 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1
142		$\delta$ 2.56 (d, J 6.3 Hz, 3H), 2.67 - 2.98 (m, 1H), 3.26 - 3.56 (m, 2H), 5.82 - 5.91 (m, 1H), 6.12 (d, J 6 Hz, 1H), 8.13 (d, J 7.2 Hz, 1H), 8.30 - 8.37 (m, 2H), 8.61 - 8.62 (m, 2H), 8.79 (s, 1H)	m/z (ESI) 369 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1
143		$\delta$ 1.64 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.94 - 5.03 (m, 1H), 5.29 (d, J 6.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.16 (m, 1H), 7.19 (t, J 1.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.37 (m, 3H), 7.39 - 7.44 (m, 1H), 7.48 - 7.49 (m, 1H), 7.60 - 7.67 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.86 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.19 (s, 1H)	m/z (ESI) 399 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 25
144		CD <sub>3</sub> OD $\delta$ 1.57 (d, J 6.9 Hz, 3H), 5.06 (q, J 6.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J 9.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.76 - 7.82 (m, 3H), 7.96 (d, J 8.4 Hz, 1H), 8.31 (brs, 1H), 8.59 (brs, 1H)	m/z (ESI) 393 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 26
145		$\delta$ 1.53 (d, J 6.9 Hz, 3H), 4.83 - 4.92 (m, 1H), 5.44 (d, J 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J 7.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.62 - 7.80 (m, 4H), 8.45 (brs, 1H), 8.52 (brs, 1H)	m/z (ESI) 437 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1

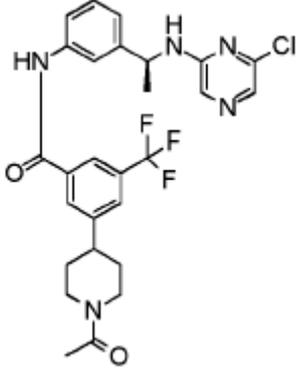
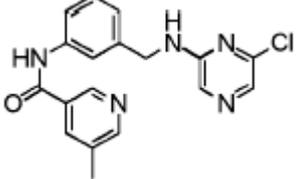
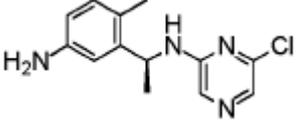
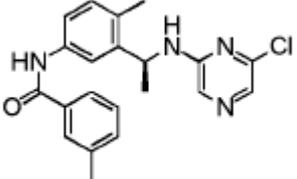
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
146		$\delta$ 1.60 (d, J 6.9 Hz, 3H), 4.86 - 4.95 (m, 1H), 5.11 (d, J 6.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.54 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.67 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.84 (brs, 1H), 7.94 (brs, 1H), 8.03 (brs, 1H), 8.18 (t, J 1.2 Hz, 1H)	m/z (ESI) 499/501/ 503 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1
147		$\delta$ 1.63 (d, J 6.3 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.19 - 3.22 (m, 4H), 3.87 - 3.90 (m, 4H), 4.96 - 5.04 (m, 1H), 5.08 (d, J 6.6 Hz, 1H), 6.94 - 6.98 (m, 1H), 7.19 - 7.22 (m, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 5H), 7.47 - 7.48 (m, 1H), 7.51 - 7.54 (m, 1H), 7.62 - 7.66 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.75 - 7.77 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.26 (s, 1H)	m/z (ESI) 494 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 2
148		$\delta$ 1.63 (brs, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.55 - 2.59 (m, 4H), 3.26 - 3.30 (m, 4H), 4.99 (brs, 2H), 6.95 (d, J 9.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.66 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.83 (d, J 6.9 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.04 (d, J 7.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.22 (s, 1H)	m/z (ESI) 561 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 2
149		$\delta$ 1.64 (d, J 6.6 Hz, 3H), 3.18 - 3.21 (m, 4H), 3.86 - 3.89 (m, 4H), 4.95 - 5.07 (m, 2H), 6.93 - 6.99 (m, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.79 - 7.85 (m, 2H), 8.03 - 8.05 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.26 (s, 1H)	m/z (ESI) 548 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 2

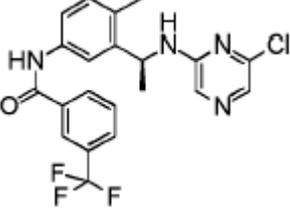
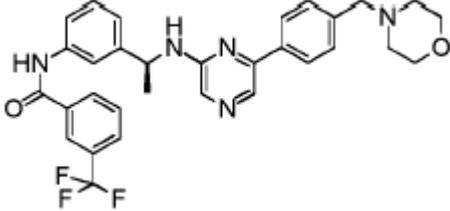
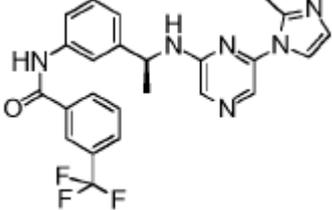
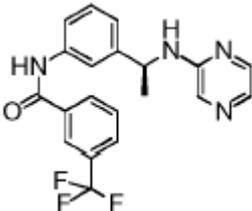
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
150		$\delta$ 1.62 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.50 - 2.53 (m, 4H), 3.61 - 3.65 (m, 4H), 4.96 - 5.04 (m, 2H), 6.67 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.21 (m, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 3H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.61 - 7.70 (m, 3H), 7.75 - 7.77 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.01 (dd, J 9.2, 2.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.75 (d, J 1.8 Hz, 1H)	m/z (ESI) 508 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 2
151		$\delta$ 1.63 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.50 - 2.53 (m, 4H), 3.62 - 3.65 (m, 4H), 4.95 - 5.07 (m, 2H), 6.68 (d, 9.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.24 (m, 1H), 7.36 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.56 (m, 1H), 7.60 - 7.67 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.80 - 7.82 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.98 - 8.02 (m, 1H), 8.05 (d, J 7.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.75 (m, 1H)	m/z (ESI) 562 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 2
152		$\delta$ 1.49 (s, 9H), 1.60 (d, J 6.9 Hz, 4H), 1.60 - 1.70 (m, 2H), 1.82 - 1.86 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.75 - 2.86 (m, 2H), 4.25 - 4.29 (m, 2H), 4.85 - 4.94 (m, 1H), 5.14 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J 8 Hz, 1H), 7.53 - 7.57 (m, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.91 - 7.92 (m, 2H), 8.02 - 8.04 (m, 1H)	m/z (ESI) 604 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1

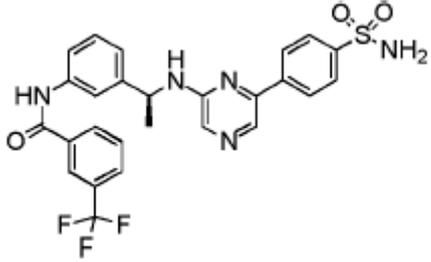
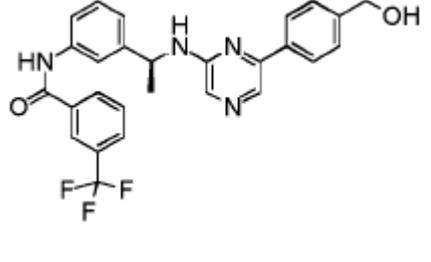
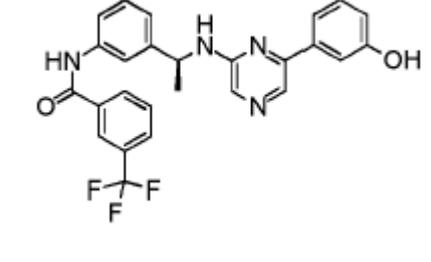
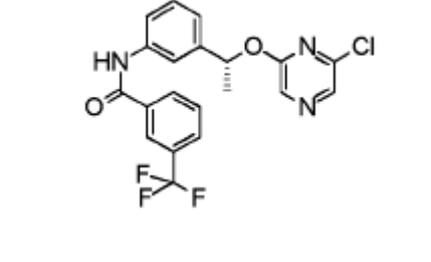
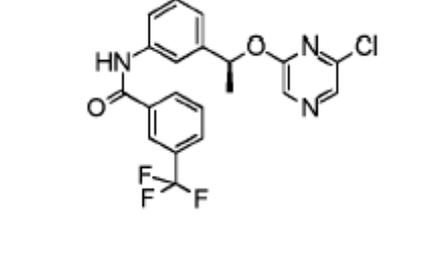
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
153		δ 1.60 (d, J 6.9 Hz, 3H), 1.85 - 1.99 (m, 3H), 2.05 (s, 1H), 2.80 - 2.90 (m, 3H), 3.33 - 3.37 (m, 2H), 4.85 - 4.95 (m, 1H), 5.22 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J 8 Hz, 1H), 7.59 (d, J 8 Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.74 - 7.78 (m, 2H), 8.00 - 8.01 (m, 2H), 8.15 (s, 1H)	m/z (ESI) 504 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1 then 5
154		δ 1.60 (d, J 6.9 Hz, 3H), 1.69 (s, 9H), 4.85 - 4.96 (m, 1H), 5.16 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J 8 Hz, 1H), 7.56 - 7.58 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.05 - 8.07 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.44 (s, 1H)	m/z (ESI) 587 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1
155		CD <sub>3</sub> OD δ 1.57 (d, J 7.5 Hz, 3H), 5.02 - 5.09 (m, 1H), 7.22 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.63 (m, 2H), 7.78 (s, 2H), 8.08 (s, 2H), 8.18 (brs, 2H), 8.42 (s, 1H),	m/z (ESI) 487 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1 then 5
156		δ 1.59 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.22 - 3.32 (m, 4H), 3.63 (t, J 5.1 Hz, 2H), 3.76 (t, J 5.1 Hz, 2H), 4.85 - 4.94 (m, 1H), 5.24 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.56 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.19 (brs, 1H)	m/z (ESI) 547 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1

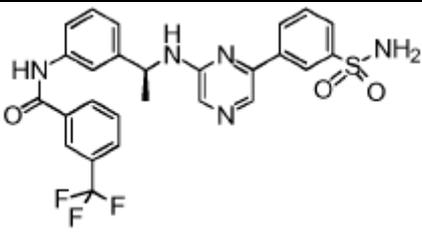
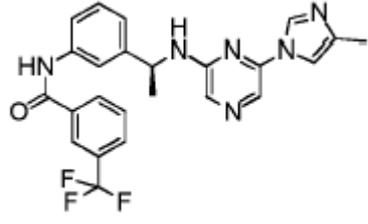
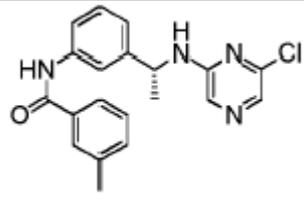
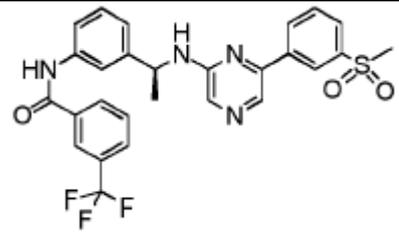
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
157		$\delta$ 1.14 (t, J 7.2 Hz, 3H), 1.57 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.49 (q, J 7.2 Hz, 2H), 2.60 - 2.64 (m, 4H), 3.31 - 3.34 (m, 4H), 4.84 - 4.93 (m, 1H), 5.24 (d, J 6.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.33 (t, J 7.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.51 - 7.54 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.71 (brs, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.07 (brs, 1H)	m/z (ESI) 533 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1
158		$\delta$ 1.55 (d, J 6.6 Hz, 3H), 4.82 - 4.91 (m, 1H), 5.24 (d, J 6.6 Hz, 1H), 6.61 - 6.63 (m, 1H), 7.09 - 7.12 (m, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 2H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.69 - 7.73 (m, 1H), 7.75 - 7.76 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.69 (s, 1H)	m/z (ESI) 392 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 26
159		CD <sub>3</sub> OD $\delta$ 1.55 (d, J 6.6 Hz, 3H), 5.00 - 5.06 (m, 1H), 6.51 - 6.52 (m, 1H), 7.16 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J 3.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.58 (m, 2H), 7.61 (d, J 1.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.74 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.02 - 8.03 (m, 1H)	m/z (ESI) 392 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 26
160		$\delta$ 1.59 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.16 (brs, 3H), 4.85 - 4.94 (m, 1H), 5.15 (d, J 6.3 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.18 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.81 - 10.11 (m, 1H)	m/z (ESI) 501 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1

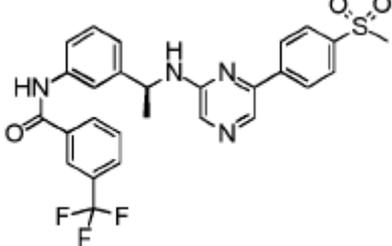
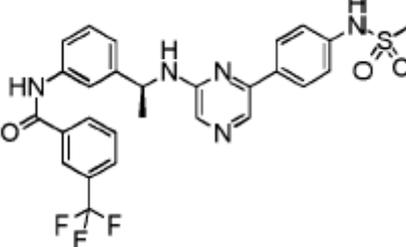
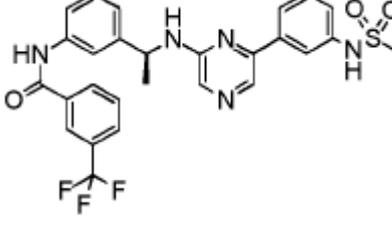
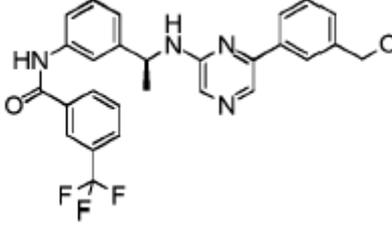
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
161		$\delta$ 1.59 (d, J 6.6 Hz, 3H), 4.85 - 4.94 (m, 1H), 5.24 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.18 - 7.20 (m, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.56 - 7.64 (m, 2H), 7.74 - 7.79 (m, 3H), 7.87 (brs, 1H), 8.14 - 8.16 (m, 2H), 8.93 (brs, 1H)	m/z (ESI) 487 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1
162		$\delta$ 2.42 (s, 3H), 4.56 (d, J 5.7 Hz, 2H), 5.21 (t, J 5.7 Hz, 1H), 7.11 - 7.14 (m, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 3H), 7.49 - 7.52 (m, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.71 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J 0.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J 0.3 Hz, 1H), 7.87 (brs, 1H)	m/z (ESI) 353 [M+H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1
163		$\delta$ 4.56 (d, J 5.7 Hz, 2H), 5.21 (t, J 5.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.35 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.62 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.80 - 7.84 (m, 2H), 7.96 (brs, 1H), 8.04 (d, J 8.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H)	m/z (ESI) 407 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1
164		$\delta$ 1.60 (d, J 6.6 Hz, 3H), 4.85 - 4.94 (m, 1H), 5.12 (d, J 6.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.35 (t, J 8 Hz, 1H), 7.40 (t, J 7.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.70 - 7.75 (m, 2H), 7.79 - 7.81 (m, 2H), 7.83 - 7.85 (m, 1H)	m/z (ESI) 387 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1

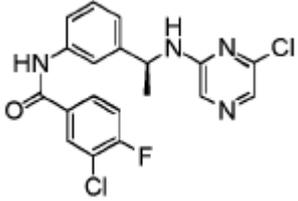
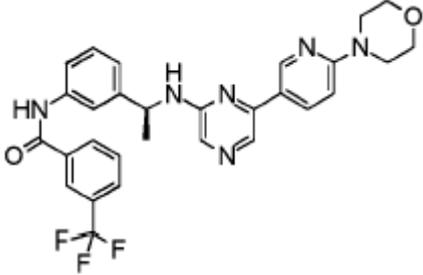
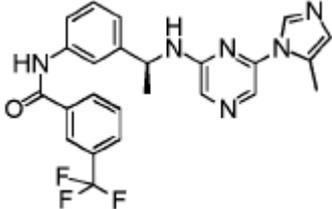
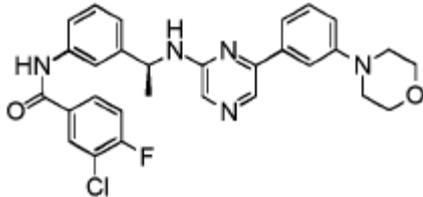
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
165		$\delta$ 1.59 (d, J 6.9 Hz, 3H), 1.66 - 1.71 (m, 2H), 1.82 - 1.98 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.56 - 2.65 (m, 1H), 2.83 - 2.94 (m, 1H), 3.14 - 3.23 (m, 1H), 3.94 - 3.98 (m, 1H), 4.72 - 4.77 (m, 1H), 4.85 - 4.95 (m, 1H), 5.20 (d, J 6.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J 8 Hz, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 3H), 7.73 (brs, 1H), 7.78 (brs, 1H), 7.92 - 7.96 (m, 2H), 8.33 (d, J 8.7 Hz, 1H)	m/z (ESI) 546 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1
166		$\delta$ 2.38 (s, 3H), 4.54 (d, J 5.7 Hz, 2H), 5.50 (brs, 1H), 7.14 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.51 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.28 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.84 (s, 1H)	m/z (ESI) 354 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1
167		$\delta$ 1.50 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.54 (brs, 2H), 4.88 - 4.96 (m, 1H), 5.02 (brd, J 5.7 Hz, 1H), 6.51 (dd, J 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.78 (s, 1H)	m/z (ESI) 263 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1, utilizando el compuesto de partida: ácido 2-metil-5-nitrobenzoico.
168		$\delta$ 1.53 (d, J 6.3 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 5.03 - 5.12 (m, 1H), 5.16 (brd, J 6.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J 8.1, Hz, 1H), 7.33 - 7.35 (m, 2H), 7.42 (dd, J 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.66 (brs, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H)	m/z (ESI) 381 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1

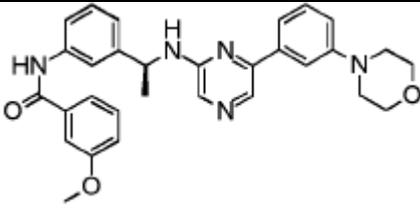
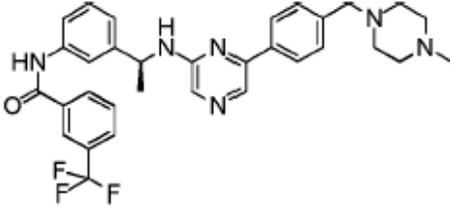
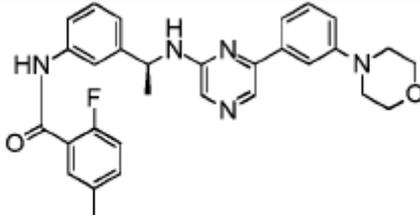
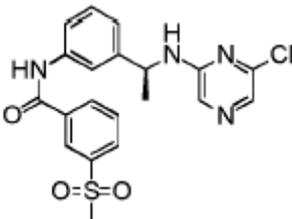
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
169		$\delta$ 1.51 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 5.01 - 5.10 (m, 1H), 5.19 (d, J 6.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.78 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.98 - 8.02 (m, 2H), 8.09 (s, 1H)	m/z (ESI) 435 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1
170		$\delta$ 1.64 (d, J 6.3 Hz, 3H), 2.44 - 2.47 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.69 - 3.72 (m, 4H), 5.02 - 5.04 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.38 - 7.41 (m, 2H), 7.52 - 7.55 (m, 2H), 7.64 - 7.66 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.75 - 7.77 (m, 1H), 7.80 - 7.83 (m, 2H), 7.84 - 7.87 (m, 2H), 8.04 - 8.07 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.27 (s, 1H)	m/z (ESI) 562 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 27
171		$\delta$ 1.62 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.93 - 5.02 (m, 1H), 5.28 (d, J 6.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J 1.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.18 (m, 2H), 7.35 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.49 (m, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.79 - 7.81 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.06 (d, J 7.8 Hz, 1H), 8.13 (brs, 1H), 8.17 (brs, 1H)	m/z (ESI) 467 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 25
172		$\delta$ 1.60 (d, J 6.6 Hz, 3H), 4.91 - 5.02 (m, 2H), 7.17 - 7.20 (m, 1H), 7.35 (t, J 7.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.56 (m, 1H), 7.63 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.69 (m, 1H), 7.78 - 7.82 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.95 - 7.97 (m, 1H), 8.04 - 8.06 (m, 1H), 8.12 (s, 1H)	m/z (ESI) 387 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 2 (subproducto)

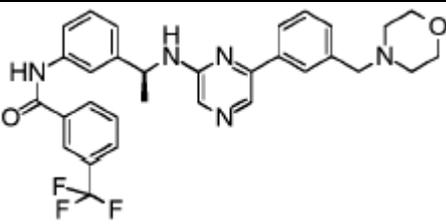
Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
173		CD <sub>3</sub> OD δ 1.62 (d, J 6.9 Hz, 3H), 5.14 (q, J 6.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.29 (m, 1H), 7.35 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.54 (m, 1H), 7.72 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.90 (m, 3H), 7.92 (d, J 8.7 Hz, 2H), 8.06 (d, J 8.7 Hz, 2H), 8.17 - 8.22 (m, 2H), 8.24 (brs, 1H)	m/z (ESI) 542 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 2
174		CD <sub>3</sub> OD δ 1.61 (d, J 6.9 Hz, 3H), 4.61 (s, 2H), 5.11 - 5.18 (m, 1H), 7.26 - 7.29 (m, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 3H), 7.53 - 7.57 (m, 1H), 7.71 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.86 - 7.89 (m, 4H), 8.11 (brs, 1H), 8.18 (d, J 7.5 Hz, 1H), 8.25 (brs, 1H)	m/z (ESI) 493 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 28
175		CD <sub>3</sub> OD δ 1.60 (d, J 6.6 Hz, 3H), 5.14 - 5.21 (m, 1H), 6.79 - 6.83 (m, 1H), 7.20 (t, J 7.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.30 (m, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 2H), 7.42 - 7.44 (m, 1H), 7.49 - 7.53 (m, 1H), 7.71 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.79 (brs, 1H), 7.86 - 7.90 (m, 2H), 8.06 (brs, 1H), 8.19 (d, J 7.8 Hz, 1H), 8.25 (brs, 1H)	m/z (ESI) 479 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 28
176		δ 1.69 (d, J 6.3 Hz, 3H), 6.16 (q, J 6.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.27 (m, 1H), 7.38 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 2H), 7.74 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.96 (brs, 1H), 8.06 (d, J 7.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.14 (s, 1H)	m/z (ESI) 422 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 29
177		δ 1.70 (d, J 6.3 Hz, 3H), 6.17 (q, J 6.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.28 (m, 1H), 7.39 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.67 (m, 2H), 7.74 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.90 (brs, 1H), 8.07 (d, J 7.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.13 (brs, 1H), 8.15 (s, 1H)	m/z (ESI) 422 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 29

Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
178		CD <sub>3</sub> OD δ 1.61 (d, J 6.9 Hz, 3H), 5.17 (q, J 6.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.55 - 7.62 (m, 2H), 7.72 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.93 (m, 4H), 8.10 - 8.14 (m, 1H), 8.20 - 8.26 (m, 3H), 8.55 (t, J 1.5 Hz, 1H)	m/z (ESI) 542 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 2
179		δ 1.62 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.92 - 5.01 (m, 1H), 5.28 (d, J 6.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.21 (m, 2H), 7.35 (t, J 7.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.49 (m, 1H), 7.60 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.82 (brs, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.04 - 8.07 (m, 2H), 8.13 (brs, 1H), 8.18 (brs, 1H)	m/z (ESI) 467 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 25
180		δ 1.59 (d, J 6.3 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.85 - 4.94 (m, 1H), 5.13 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.14 (brd, J 7.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 3H), 7.49 - 7.52 (m, 1H), 7.61 - 7.68 (m, 3H), 7.73 - 7.74 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.83 (brs, 1H)	m/z (ESI) 367 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1
181		δ 1.62 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.97 (s, 3H), 5.04 - 5.13 (m, 1H), 5.21 (d, J 6.0 Hz, 1H), 7.20 (brd, J 8.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J 8.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.56 (m, 1H), 7.58 - 7.68 (m, 2H), 7.80 - 7.96 (m, 4H), 8.10 - 8.13 (m, 1H), 8.19 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 8.28 (brs, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.72 - 8.73 (m, 1H), 8.80 (brs, 1H)	m/z (ESI) 541 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 28

Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
182		$\delta$ 1.66 (d, J 6.9 Hz, 3H), 3.07 (s, 3H), 5.02 - 5.11 (m, 1H), 5.19 (d, J 6.0 Hz, 1H), 7.24 (brd, J 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.49 (m, 1H), 7.64 (t, J 7.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.83 (m, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.93 (brs, 1H), 7.98 (d, J 8.4 Hz, 2H), 8.05 - 8.09 (m, 3H), 8.13 (brs, 1H), 8.31 (s, 1H)	m/z (ESI) 541 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 28
183		CD <sub>3</sub> OD $\delta$ 1.60 (d, J 7.2 Hz, 3H), 2.96 (s, 3H), 5.13 (q, J 6.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 3H), 7.34 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 7.71 (t, J 7.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.86 - 7.90 (m, 4H), 8.08 (s, 1H), 8.19 (d, J 7.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H)	m/z (ESI) 556 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 2
184		$\delta$ 1.62 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.97 (s, 3H), 5.05 (d, J 6.9 Hz, 1H), 5.19 - 5.27 (m, 1H), 7.23 (brd, J 8.1 Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 3H), 7.63 - 7.71 (m, 2H), 7.81 (d, J 5.7 Hz, 1H), 7.86 (brs, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.15 - 8.18 (m, 2H), 8.24 (d, J 7.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H)	m/z (ESI) 556 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 2
185		$\delta$ 1.55 (d, J 6.9 Hz, 3H), 4.69 (ABq, J 12.9 Hz, 2H), 4.90 - 4.99 (m, 1H), 5.14 (d, J 6.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 2H), 7.35 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.78 (m, 6H), 7.97 (s, 1H), 8.06 (d, J 7.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.65 (s, 1H)	m/z (ESI) 493 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 28

Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
186		$\delta$ 1.59 (d, J 6.9 Hz, 3H), 4.85 - 4.94 (m, 1H), 5.10 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.18 (m, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 1H), 7.47 - 7.51 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.67 - 7.68 (m, 1H), 7.73 - 7.78 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.94 (dd, J 6.9, 2.4 Hz, 1H)	m/z (ESI) 405 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1
187		$\delta$ 1.63 (d, J 6.3 Hz, 3H), 3.57 (t, J 4.8 Hz, 4H), 3.82 (t, J 4.8 Hz, 4H), 5.01 - 5.08 (m, 2H), 6.67 (d, J 9.3 Hz, 1H), 7.24 (dt, J 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.55 (m, 1H), 7.63 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.75 (t, J 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.93 (brs, 1H), 8.02 - 8.09 (m, 2H), 8.14 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.76 (d, J 3.3 Hz, 1H)	m/z (ESI) 549 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 28
188		$\delta$ 1.62 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.92 - 5.00 (m, 1H), 5.29 (d, J 6.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.77 - 7.84 (m, 5H), 8.07 - 8.31 (m, 4H)	m/z (ESI) 467 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 25
189		$\delta$ 1.59 (d, J 6.9 Hz, 3H), 3.16 - 3.19 (m, 4H), 3.85 - 3.89 (m, 4H), 4.93 - 5.01 (m, 1H), 5.17 (d, J 6.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.97 (m, 1H), 7.18 (t, J 8.4 Hz, 2H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 7.34 - 7.35 (m, 1H), 7.43 - 7.44 (m, 1H), 7.48 - 7.51 (m, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 3H), 7.92 (dd, J 6.8, 2.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.22 (s, 1H)	m/z (ESI) 532 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 28

Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
190		$\delta$ 1.62 (d, J 7.2 Hz, 3H), 3.17 - 3.21 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.86 - 3.89 (m, 4H), 4.94 - 5.03 (m, 1H), 5.09 (d, J 6.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.97 (m, 1H), 7.04 - 7.10 (m, 1H), 7.18 - 7.21 (m, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 5H), 7.39 - 7.51 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.76 - 7.77 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.25 (s, 1H)	m/z (ESI) 510 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 28
191		$\delta$ 1.63 (d, J 6.6 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.48 (brs, 8H), 3.54 (s, 2H), 4.98 - 5.08 (m, 2H), 7.24 (d, J 7.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 3H), 7.53 - 7.56 (m, 1H), 7.62 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.79 - 7.86 (m, 3H), 7.96 (brs, 1H), 8.06 (d, J 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H)	m/z (ESI) 575 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 27
192		$\delta$ 1.64 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.18 - 3.22 (m, 4H), 3.86 - 3.90 (m, 4H), 4.96 - 5.05 (m, 1H), 5.07 - 5.09 (m, 1H), 6.93 - 6.97 (m, 1H), 7.02 - 7.09 (m, 1H), 7.21 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.40 (m, 4H), 7.46 - 7.52 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.93 - 7.96 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.42 - 8.48 (m, 1H)	m/z (ESI) 512 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 28
193		$\delta$ 1.58 (d, J 6.3 Hz, 3H), 3.10 (s, 1H), 4.87 - 4.96 (m, 1H), 5.27 - 5.32 (m, 1H), 7.17 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.35 (t, J 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.67 - 7.72 (m, 2H), 7.76 (brs, 1H), 8.09 (b, J 7.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J 7.8 Hz, 1H), 8.33 (brs, 1H), 8.42 (brs, 1H)	m/z (ESI) 431 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 1

Número del compuesto	Estructura	Datos de RMN <sup>1</sup> H (en CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario)	Datos espectrales de masa	Método sintético
194		$\delta$ 1.62 (d, J 6.9 Hz, 3H), 2.45 (t, J 3.5 Hz, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.70 (t, J 3.5 Hz, 4H), 4.96 - 5.05 (m, 1H), 5.12 (d, J 6.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J 7.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.39 (m, 3H), 7.52 - 7.55 (m, 1H), 7.60 (t, J 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.76 - 7.80 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 8.03 - 8.07 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.26 (s, 1H)	m/z (ESI) 562 [M + H] <sup>+</sup>	Ejemplo 27

Los términos “alquilo C<sub>1-6</sub>” y “alquilo C<sub>1-4</sub>” se refieren a grupos de hidrocarburo de cadena lineal o cadena ramificada que tienen de 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, neopentilo y hexilo.

5 Los términos “alquilenos C<sub>1-6</sub>” y “alquilenos C<sub>1-4</sub>” se refieren al equivalente divalente de “alquilo C<sub>1-6</sub>” y “alquilo C<sub>1-4</sub>” definido anteriormente.

10 El término “cicloalquilo C<sub>3-8</sub>” se refiere a grupos de hidrocarburos cíclicos no aromáticos que tienen de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

15 El término “arilo” se refiere a residuos conjugados o fusionados únicos, polinucleares de hidrocarburos aromáticos. Ejemplos incluyen fenilo, bifenilo, terfenilo, cuaterfenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, antraceno, dihidroantraceno, benzantraceno, dibenzantraceno y fenantreno. Se prefieren los arilos de 5 o 6 miembros tales como fenilo.

El término “heterociclilo” se refiere a grupos de hidrocarburo monocíclico o policíclico saturados o insaturados que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O, S y SO<sub>2</sub>.

20 Los heterociclilos adecuados incluyen grupos heterocíclicos que contienen N, tales como, grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros insaturados que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo o tetrazolilo;

25 grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno, tales como, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo o piperazinilo;

grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen 1 a 5 átomos de nitrógeno, tales como indolilo, isoindolilo, indolizino, pirrolinilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo o tetrazolopiridazinilo;

30 grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, tal como, piranilo o furanilo;

grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre, tales como, tienilo;

35 grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como, oxazolilo, isoxazolilo o oxadiazolilo;

grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como, morfolinilo;

40 grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo o benzodioxolilo;

45 grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como, tiazolilo o tiadiazolilo;

grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como, tiomorfolino o tiazolidinilo; y

5 grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre, 1 a 3 átomos de nitrógeno y 1 a 2 átomos de oxígeno tales como tiomorfolino-1-óxido y tiomorfolino-1,1-dióxido;

grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como, benzotiazolilo o benzotiadiazolilo.

10 Los heterociclos preferidos son piridinilo, pirazinilo, piperidinilo, furanilo, pirazolilo, indolilo, bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, piperazinilo, morfolinilo, tiofenilo o imidazolilo.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor.

15 El término "sustituido o sustituido" se refiere a un grupo que se puede o no sustituir adicionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, Si(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, heterociclo, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquino C<sub>2-6</sub>, haloarilo, haloheterociclo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquenoiloxi C<sub>2-6</sub>, alquinoiloxi C<sub>2-6</sub>, ariloxi, heterociclooxi, carboxi, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquenoiloxi C<sub>2-6</sub>, haloalquinoiloxi C<sub>2-6</sub>, haloariloxi, nitro, nitroalquilo C<sub>1-6</sub>, nitroalqueno C<sub>2-6</sub>, nitroarilo, nitroheterociclo, azido, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, alquenoilamino C<sub>2-6</sub>, alquinoilamino C<sub>2-6</sub>, arilamino, heterociclamino acilo, alquilacilo C<sub>1-6</sub>, alquenoilacilo C<sub>2-6</sub>, alquinoilacilo C<sub>2-6</sub>, arilacilo, heterociclacilo, acilamino, aciloxi, aldehído, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilo, alquilo sulfonilamino C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilamino, alquilsulfoniloxi C<sub>1-6</sub>, arilsulfoniloxi, alquilsulfenilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfenilo C<sub>2-6</sub>, arilsulfenilo, carboalkoxi, carboariloxi, mercapto, alquiltio C<sub>1-6</sub>, ariltio, aciltio, ciano y similares. Los sustituyentes opcionales preferidos se seleccionan del grupo que consiste de alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, heterociclo, halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ariloxi, carboxi, amino, arilacilo, heterociclacilo, acilamino, aciloxi, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, arilsulfonilo y ciano.

Los compuestos de la invención también se pueden preparar en forma de sales que son farmacéuticamente aceptables, pero se apreciará que las sales no farmacéuticamente aceptables también caen dentro del alcance de la presente invención, ya que éstas son útiles como intermedios en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de cationes farmacéuticamente aceptables tales como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, amonio y alquilamonio; sales de adición de ácido de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como ácido clorhídrico, ortofosfórico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, carbónico, bórico, sulfámico y bromhídrico; o sales de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como los ácidos acético, propiónico, butírico, tartárico, maleico, hidroximaleico, fumárico, cítrico, láctico, múxico, glucónico, benzoico, succínico, oxálico, fenilacético, metanosulfónico, trihalometanosulfónico, toluenosulfónico, bencenosulfónico, isetiónico, salicílico, sulfanílico, aspártico, glutámico, edético, esteárico, palmítico, oleico, láurico, pantoténico, tánico, ascórbico, valérico y orótico. Las sales de grupos amina también pueden comprender sales de amonio cuaternario en el que el átomo de nitrógeno amino lleva un grupo orgánico adecuado tal como una unidad estructura alquilo, alqueno, alquino o aralquilo.

Las sales se pueden formar por medios convencionales, tales como al hacer reaccionar la forma de base libre del compuesto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un solvente o medio en el que la sal es insoluble, o en un solvente tal como agua que se elimina a vacío o por liofilización o al intercambiar aniones de una sal existente por otro anión sobre una resina de intercambio iónico adecuada.

Cuando un compuesto posee un centro quiral, el compuesto se puede utilizar como un enantiómero o diastereómero purificado, o como una mezcla de cualquier relación de estereoisómeros. Sin embargo, se prefiere que la mezcla comprenda por lo menos 70%, 80%, 90%, 95%, 97.5% o 99% del isómero preferido. El compuesto también puede existir como tautómeros. También se describen profármacos de los compuestos de fórmula I. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o ácido carboxílico se pueden convertir en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptidos de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos que están unidos covalentemente a través de enlaces peptídicos a grupos amino libre, grupos de ácido hidroxilo y carboxílicos de compuestos de la invención. Los residuos de aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos de origen natural comúnmente designados por símbolos de tres letras y también incluyen, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los profármacos también incluyen compuestos en los que carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres de alquilo están unidos covalentemente a los sustituyentes anteriores de los compuestos de la presente invención a través de la cadena lateral de profármaco de carbono de carbonilo. Los profármacos también incluyen derivados de fosfato de compuestos (tales como ácidos, sales de ácidos o ésteres) unidos a través de un enlace fósforo-oxígeno a un hidroxilo libre de los compuestos de fórmula I. Los profármacos también pueden incluir N-óxidos y S-óxidos de los átomos de nitrógeno y de azufre adecuados en la fórmula I.

65 Esta invención también abarca los compuestos de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento o prevención de trastornos que se pueden tratar o prevenir mediante la inhibición de las proteínas quinasas tales como las

enfermedades asociadas con los miembros de la familia de receptores PTK clase III tales como FMS (CFS-1R), c-KIT, PDGFR $\alpha$  o FLT3 y KDR, SRC, EphA2, EphA3, EphA8, FLT1, FLT4, HCK, LCK, PTK5, RET, SYK, DDR1 o DDR2 que comprende la administración de fármacos de la invención.

## 5 Proceso de elaboración de compuestos

Los compuestos de la fórmula general I generalmente se preparan a partir de un heterociclo dihalo.

La primera etapa es una sustitución aromática nucleófila para generar un intermedio de monoamino-monohalo.

10 La sustitución aromática nucleófila se lleva a cabo normalmente mediante adición de una amina primaria o secundaria al heterociclo dihalogenado en un solvente tal como etanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, THF, DMF, etoxietanol, tolueno o xileno. La reacción se realiza normalmente a temperatura elevada en presencia de un exceso de amina o una base no nucleófila tal como trietilamina o diisopropiletilamina, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio.

15 Alternativamente, el sustituyente amino se puede introducir a través de una reacción de aminación catalizada por metal de transición. Los catalizadores típicos para dichas transformaciones incluyen Pd(OAc) $_2$ /P(t-Bu) $_3$ , Pd $_2$ (dba) $_3$ /BINAP y Pd(OAc) $_2$ /BINAP. Estas reacciones se llevan a cabo normalmente en solventes tales como tolueno o dioxano, en la presencia de bases tales como carbonato de cesio o sodio o terc-butóxido de potasio a temperaturas que varían desde temperatura ambiente hasta reflujo (por ejemplo Hartwig, J.F., Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2046).

25 Las aminas empleadas en la primera etapa de la síntesis de estos compuestos se obtienen comercialmente o se preparan utilizando métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. De particular interés son las  $\alpha$ -alquilbencilaminas que se pueden preparar mediante la reducción de oximas. Reductores típicos incluyen hidruro de litio y aluminio, gas hidrógeno en presencia de catalizador de paladio sobre carbón vegetal, Zn en presencia de ácido clorhídrico, borohidruro de sodio en presencia de un ácido de Lewis tal como TiCl $_3$ , ZrCl $_4$ , NiCl $_2$  y MoO $_3$ , o borohidruro de sodio en conjunto con resina de intercambio iónico Amberlyst H15 y LiCl.

30 También se puede preparar  $\alpha$ -alquilbencilaminas por aminación reductora de las cetonas correspondientes. Un método clásico para dicha transformación es la reacción de Leuckart-Wallach, aunque también se puede utilizar condiciones catalíticas (HCO $_2$ NH $_4$ , [(CH $_3$ ) $_5$ C $_5$ RhCl $_2$ ] $_2$ ) o procedimientos alternativos (por ejemplo, NH $_4$ OAc, Na(CN)BH $_3$ ).

35 También se puede preparar  $\alpha$ -alquilbencilaminas a partir de los alcoholes  $\alpha$ -alquilbencilo correspondientes. Dichos métodos incluyen la derivatización del hidroxilo como un mesilato o tosilato y desplazamiento con un nucleófilo de nitrógeno, tal como ftalimida o azida que se convierte en la amina primaria utilizando métodos sintéticos convencionales; o, el desplazamiento del hidroxilo con un nucleófilo de nitrógeno adecuado en condiciones similares a Mitsunobu. Se pueden preparar  $\alpha$ -alquilbencilo alcoholes por reducción de las correspondientes cetonas con un agente reductor tal como borohidruro de sodio en un solvente tal como metanol. Alternativamente, los  $\alpha$ -alquilbencilo alcoholes se pueden obtener mediante la adición de una especie de alquilo de metal (tal como un reactivo de Grignard) a un derivado benzaldehído, normalmente se realizan a temperatura ambiente o por debajo en solventes tales como tetrahydrofurano.

45 Las bencilaminas  $\alpha$ -alquilo de elevada pureza óptica se pueden preparar a partir de alcoholes  $\alpha$ -alquilo bencilicos quirales utilizando los métodos descritos anteriormente. Los alcoholes  $\alpha$ -alquilo bencilicos quirales se pueden obtener mediante la reducción quiral de las correspondientes cetonas. Los métodos de reducción quiral son ahora bien conocidos en la química orgánica e incluyen procesos enzimáticos, procedimientos de hidrogenación asimétrica y oxazaborolidinas quirales.

50 El intermedio monoamino-monohalo formado a partir de dihaloheterociclo y la amina descrita anteriormente, luego se puede funcionalizar adicionalmente. Por ejemplo, cuando el sustituyente amina lleva un grupo funcional adicional, este grupo funcional puede estar derivatizado o funcionalizado utilizando métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, un grupo amino primario libre puede ser funcionalizado adicionalmente a una funcionalidad amida, sulfonamida o urea, o se puede alquilar para generar un derivado de amina secundaria o terciaria. Métodos preferibles para la formación de una amida incluyen acoplamiento de la amina con un ácido carboxílico utilizando reactivos de acoplamiento tales como dicitohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida o carbonildiimidazol en solventes tales como diclorometano, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano. Alternativamente, el componente ácido se puede activar por conversión a un cloruro de ácido (utilizando cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, bis(triclorometil) carbonato o cloruro cianúrico) o para especies de anhídrido mixto (utilizando, por ejemplo, cloroformiato de t-butilo o cloroformiato de isopropilo) o a intermedios de éster activos (tales como ésteres de N-hidroxisuccinimidilo, pentafluorofenilo o p-nitrofenil) antes de la reacción con la amina.

65

Luego se puede hacer reaccionar el intermedio monoamino-monocloro en una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio con un compañero de acoplamiento funcionalizado adecuadamente para sustituir el átomo de halógeno con una unidad estructural alternativa. Socios de acoplamiento típicos son los ácidos o ésteres organoborónicos (acoplamiento de Suzuki: véase por ejemplo Miyaura, N. and Suzuki, Chem Rev. 1995, 95 2457), organoestannanos (acoplamiento de Stille: véase, por ejemplo Stille, J.K., Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1986, 25, 508), reactivos de Grignard (acoplamiento de Kumada: Kumada, M.; Tamao, K.; Sumitani, K. Org. Synth. 1988, Coll. Vol.6, 407) o especies de organozinc (acoplamiento de Negishi: Negishi, E.; J. Organomet. Chem. 2002, 653, 34).

El acoplamiento de Suzuki es el método de acoplamiento preferido y se realiza normalmente en un solvente tal como DME, THF, DMF, etanol, propanol, tolueno, o 1,4-dioxano en presencia de una base tal como carbonato de potasio, hidróxido de litio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, fluoruro de potasio o fosfato de potasio. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas elevadas y el catalizador de paladio emplead se puede seleccionar a partir de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, [PdCl<sub>2</sub>(dppf)], Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(t-Bu)<sub>3</sub>.

El intermedio monoamino-monocloro también se puede someter a una segunda reacción de sustitución aromática nucleófila utilizando condiciones similares a aquellas descritas anteriormente.

Aquellos expertos en la técnica apreciarán que el orden de las reacciones descritas para las síntesis anterior se pueden cambiar en determinadas circunstancias y que ciertas funcionalidades pueden necesitar ser derivatizadas (es decir, protegidas) en ciertos casos para que las reacciones descritas anteriormente procedan con un rendimiento y eficiencia razonable. Los tipos de protección de funcionalidad son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica y se describen por ejemplo en Greene (Greene, 1999). Los productos formados a partir de las secuencias de reacción descritas anteriormente se pueden derivatizar adicionalmente utilizando técnicas bien conocidas por aquellos expertos en la técnica.

El grupo saliente puede ser cualquier tipo conocido adecuado, tal como aquellos descritos en J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure" 4th Edition, pp 352-357, John Wiley & Sons, New York, 1992 que se incorpora aquí mediante referencia. Preferiblemente, el grupo saliente es un halógeno, más preferiblemente cloro.

#### Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos uno de los compuestos de la fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable. El portador debe ser "farmacéuticamente aceptable" lo que significa que es compatible con los otros ingredientes de la composición y no es perjudicial para un sujeto. Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe a continuación, y se pueden formular, por ejemplo, al emplear vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseada (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, sabores, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en el arte de formulación farmacéutica (Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., 2005, Lippincott Williams & Wilkins).

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como por técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra(trans)dérmica, o intracisternal (por ejemplo, como soluciones o suspensiones no acuosas o acuosa inyectables estériles); por vía nasal tal como mediante pulverizador de inhalación o insuflación; por vía tópica, tal como en la forma de una crema o ungüento ocular en forma de una solución o suspensión; por vía vaginal en forma de pesarios, tampones o cremas; o por vía rectal tal como en la forma de supositorios; en formulaciones de dosificación unitarias que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Los compuestos, por ejemplo, se pueden administrar en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o liberación prolongada se puede conseguir mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos, o, particularmente en el caso de liberación prolongada, por el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la invención se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Estos métodos generalmente incluyen la etapa de poner el compuesto de fórmula I en asociación con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan al asociar uniforme e íntimamente el compuesto de fórmula I en asociación con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o condición de las enfermedades. Como se utiliza aquí, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados

en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

5 Las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de fórmula I puede estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes tales como agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, por ejemplo, para proporcionar preparaciones farmacéuticamente estables y de sabor agradable. Los comprimidos contienen el compuesto de fórmula I en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta manera una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

20 Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas duras de gelatina en las que el compuesto de fórmula I se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el compuesto de fórmula I se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

25 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilén sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

35 Se pueden formular suspensiones oleosas al suspender el compuesto de fórmula I en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden agregar agentes edulcorantes tales como aquellos expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

40 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el compuesto de fórmula I en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y de suspensión se ejemplifican por aquellos ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, también pueden estar presentes por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y agentes colorantes.

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma de acacia o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

50 Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

55 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril

- 5 puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Adicionalmente, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio solvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de formulaciones inyectables.
- 10 Para la administración al tracto respiratorio, incluyendo la administración intranasal, el compuesto activo se puede administrar por cualquiera de los métodos y formulaciones empleadas en la técnica para la administración al tracto respiratorio.
- 15 Por lo tanto, en general, el compuesto activo se puede administrar en forma de una solución o una suspensión o como un polvo seco.
- 20 Las soluciones y suspensiones serán generalmente acuosa, por ejemplo preparadas a partir de agua sola (por ejemplo agua estéril o libre de pirógenos) o agua y un cosolvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo etanol, propilenglicol o polietilenglicoles tales como PEG 400).
- 25 Dichas soluciones o suspensiones pueden contener adicionalmente otros excipientes por ejemplo conservantes (tales como cloruro de benzalconio), agentes solubilizantes/surfactantes tales como polisorbatos (por ejemplo, Tween 80, Span 80, cloruro de benzalconio), agentes de regulación, agentes que ajustan la isotonicidad (por ejemplo cloruro de sodio), potenciadores de absorción y potenciadores de viscosidad. Las suspensiones pueden contener adicionalmente agentes de suspensión (por ejemplo celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio).
- 30 Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, pipeta o pulverizador. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma de dosis única o múltiple. En el último caso deseablemente se proporciona un medio de medición de dosis.
- 35 En el caso de un cuentagotas o pipeta esto puede ser conseguido por el sujeto al administrar un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador esto puede ser conseguido por ejemplo por medio de una bomba dosificadora de pulverización de atomización.
- 40 La administración al tracto respiratorio también se puede lograr por medio de una formulación en aerosol en la que el compuesto se proporciona en un envase presurizado con un propelente adecuado, tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un surfactante tal como lecitina. La dosis de compuesto activo se puede controlar mediante la provisión de una válvula dosificadora.
- 45 Alternativamente, se puede proporcionar el compuesto activo en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidina (PVP). Convenientemente, el portador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de por ejemplo gelatina, o envases blíster a partir del cual el polvo se pueden administrar por medio de un inhalador.
- 50 En las formulaciones destinadas a la administración al tracto respiratorio, que incluyen formulaciones intranasales, el compuesto activo tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de 5 micras o menos. Dicho tamaño de partícula se puede obtener por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante micronización.
- 55 Cuando se desea, se pueden emplear formulaciones adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del compuesto activo.
- 60 El compuesto activo se puede administrar por inhalación oral como un polvo de flujo libre a través de un "Diskhaler" (marca registrada de Glaxo Group Ltd) o un inhalador de aerosol de dosis de medidor.
- 65 También se pueden administrar los compuestos de la presente invención en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar al mezclar el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.
- Las composiciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen además del ingrediente activo, dichos portadores se conocen por ser apropiados en la técnica.

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. (Para los fines de esta solicitud, la aplicación tópica incluirá enjuagues bucales y gárgaras).

5 Para la aplicación al ojo, el compuesto activo puede estar en la forma de una solución o suspensión en un vehículo acuoso o no acuoso estéril adecuado. También se pueden incluir aditivos, por ejemplo reguladores, conservantes que incluyen agentes bactericidas y fungicidas, tales como acetato o nitrato fenil mercúrico, cloruro de benzalconio, o de clorhexidina y agentes espesantes tales como hipromelosa.

10 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente  
15 invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidil colinas, tanto naturales como sintéticas. Los métodos para formar liposomas se conocen en la técnica.

La eficacia de esta clase de compuestos puede ser aplicable a stents liberadores de fármacos. Las aplicaciones potenciales de stents liberadores de fármacos con estos compuestos incluyen la estenosis de la arteria pulmonar, estenosis de la vena pulmonar, así como estenosis de la arteria coronaria. También se pueden utilizar stents liberadores de fármacos en injertos de vena safena o injertos o conductos arteriales. Los stents liberadores de fármacos que liberan esta clase de compuestos también pueden ser aplicables para el tratamiento de las estenosis de la aorta o las arterias periféricas, tal como la arteria ilíaca, la arteria femoral o la arteria poplítea. El compuesto puede estar unido al stent liberador de fármaco por cualquiera de varios métodos conocidos en el campo. Ejemplos  
20 de dichos métodos incluyen polímeros, fosforil colina, y cerámicas. El compuesto también se puede impregnar en un stent bioabsorbible.

Los compuestos activos también pueden presentarse para uso en la forma de composiciones veterinarias, que se pueden preparar, por ejemplo, por métodos que son convencionales en la técnica. Ejemplos de dichas  
30 composiciones veterinarias incluyen aquellas adaptadas para:

(a) administración oral, aplicación externa, por ejemplo soluciones orales (por ejemplo, soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas); comprimidos o bolos; polvos, gránulos o perlas para mezcla con las materias de  
35 alimentación; pastas para aplicación a la lengua;

(b) administración parenteral por ejemplo por inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa, por ejemplo, como una solución o suspensión estéril; o (cuando sea apropiado) por inyección intramamaria en la que se introduce una suspensión o disolución en la ubre a través de la teta;

40 (c) aplicaciones tópicas, por ejemplo, como una crema, ungüento o pulverizador aplicado a la piel; o

(d) por vía rectal o intravaginal, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma.

La composición farmacéutica y el método de la presente invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos como se ha señalado aquí que normalmente se aplican en el tratamiento de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente. La selección de los agentes apropiados para uso en terapia de combinación puede ser realizada por una persona de experiencia común en la técnica, de acuerdo con los principios farmacéuticos convencionales. La combinación de agentes terapéuticos puede actuar sinérgicamente para efectuar el tratamiento o la prevención de los diversos trastornos descritos anteriormente. Utilizando este método, se puede  
50 ser capaz de lograr eficacia terapéutica con dosificaciones menores de cada agente, reduciendo así el potencial de efectos secundarios adversos.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen los siguientes: antagonistas de los receptores de endotelina (por ejemplo, ambrisentan, bosentan, sitaxsentan), inhibidores de PDE-V (por ejemplo, sildenafil, tadalafil, vardenafil), bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipino, felodipino, varepamil, diltiazem, mentol), la prostaciclina, treprostnil, iloprost, beraprost, el óxido nítrico, oxígeno, heparina, warfarina, diuréticos, digoxina, ciclosporinas (por ejemplo, ciclosporina A), CTLA4-Ig, anticuerpos tales como ICAM-3, receptor anti-IL-2 (anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y gp39, tales como anticuerpos específicos para CD40 y/o gp39 (es decir, CD154), proteínas de fusión  
60 construidas a partir de CD40 y gp39 (CD401g y CD8gp39), inhibidores, tales como inhibidores nucleares de translocación, de NF-kappa función B, tales como desoxiespergualina (DSG), inhibidores de biosíntesis de colesterol tales como inhibidores de la reductasa HMG CoA (lovastatina y simvastatina), fármacos no esteroides anti-inflamatorios (NSAID) tales como ibuprofeno, aspirina, acetaminofeno, leflunomida, desoxiespergualina, inhibidores de la ciclooxigenasa tales como celecoxib, esteroides tales como prednisolona o dexametasona, compuestos de oro, beta-agonistas tales como salbutamol, de LABA tales como salmeterol, antagonistas de leucotrienos tales como montelukast, agentes antiproliferativos tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato mofetil,  
65

fármacos citotóxicos tales como azatioprina, VP-16, etopósido, fludarabina, doxorubina, adriamicina, amsacrina, camptotecina, citarabina, gemcitabina, fluorodesoxiuridina, melfalán y ciclofosfamida, antimetabolitos tales como el metotrexato, inhibidores de la topoisomerasa tales como camptotecina, agentes alquilantes de ADN tales como cisplatino, inhibidores de la quinasa tales como sorafenib, venenos de microtúbulos tales como paclitaxel, inhibidores de TNF- $\alpha$  como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, urea hidroxilada y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o derivados de los mismos.

Cuando se emplean otros agentes terapéuticos en combinación con los compuestos de la presente invención se pueden utilizar por ejemplo en cantidades como se indica en la Physician Desk Reference (PDR) o como se determina de otro modo por un experto normal en la técnica.

#### Métodos de tratamiento

Se pueden utilizar los compuestos de fórmula I en el tratamiento de enfermedades quinasa asociada incluyendo enfermedades asociadas con los miembros de la familia de receptores PTK clase III tales como FMS (CSF-1R), c-KIT, PDGFR $\beta$ , PDGFR $\alpha$  o FLT3 y KDR, SRC, EphA2, EphA3, EphA8, FLT1, FLT4, HCK, LCK, PTK5, RET, SYK, DDR1 o DDR2 como enfermedades inmunológicas e inflamatorias; enfermedades hiperproliferativas que incluyen cáncer y enfermedades que involucran neo-angiogénesis; enfermedades renales y del riñón; enfermedades de remodelación ósea; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares.

En general, el término "tratamiento" significa que afecta a un sujeto, tejido o célula para obtener un efecto farmacológico y/o efecto fisiológico deseado e incluyen: (a) prevenir que se produzca la enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad, pero aún no se ha diagnosticado que la tiene; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; o (c) aliviar o mejorar los efectos de la enfermedad, es decir, causar una regresión de los efectos de la enfermedad.

El término "sujeto" se refiere a cualquier animal que tiene una enfermedad que requiere tratamiento con el compuesto de fórmula I.

Además de los primates, tales como los humanos, una variedad de otros mamíferos se pueden tratar utilizando los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. Por ejemplo, se pueden tratar mamíferos que incluyen pero no se limitan a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, de roedores o especies murinas. Sin embargo, la invención también se puede practicar en otras especies, tales como especies aviares (por ejemplo, pollos).

El término "administración" se debe entender que significa proporcionar un compuesto de la invención a un sujeto en necesidad de tratamiento.

El término "enfermedades asociadas quinasa" se refiere a un trastorno o trastornos que dan como resultado directa o indirectamente de o se agravan por la actividad aberrante de la quinasa, en particular la actividad asociada con los miembros de la familia de receptor PTK clase III tales como FMS (CSF-1R), c-KIT, PDGFR $\beta$ , PDGFR $\alpha$  y FLT3, KDR, SRC, EphA2, EphA3, EphA8, FLT1, FLT4, HCK, LCK, PTK5 (FRK) o RET y/o que son aliviadas por la inhibición de uno o más de estas enzimas de quinasa.

En una realización preferida, el estado de enfermedad asociado a quinasa implica enfermedades tales como enfermedades inmunológicas e inflamatorias; enfermedades hiperproliferativas que incluyen cáncer y enfermedades que involucran neo-angiogénesis; enfermedades renales y del riñón; enfermedades de remodelación ósea; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares.

El término "enfermedad inmunológica e inflamatoria" se refiere a una enfermedad inmunológica, inflamatoria o autoinmune, que incluyen pero no se limita a artritis reumatoide, poliartritis, espondilitis reumatoide, osteoartritis, gota, asma, bronquitis, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino irritable, colitis mucosa, colitis ulcerosa, colitis diabrotica, enfermedad de Crohn, trastornos de la tiroides autoinmunes, gastritis, esofagitis, hepatitis, pancreatitis, nefritis, psoriasis, eczema, acné vulgaris, dermatitis, urticaria, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Lou Gehrig, enfermedad de Paget, sepsis, conjuntivitis, catarro neranl, artroreumatismo crónico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), polimiositis, dermatomiositis (DM), Polaritis nodosa (PN), trastorno del tejido conjuntivo mixto (MCTD), síndrome de Sjogren, síndrome de Crozon, acondroplasia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, vasculitis, t displasia hanatophoric, resistencia a insulina, diabetes tipo I y complicaciones de diabetes y síndrome metabólico.

El término "enfermedades hiperproliferativas" incluye cáncer y enfermedades que implican estados de enfermedad neo y mieloproliferativos tales como estados de enfermedad celular-proliferativos, que incluyen pero no se limitan a: Cardiacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; de Pulmón: carcinoma broncogénico (células epidermoides, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), alveolar (bronquiolar) carcinoma, adenoma bronquial, sarcoma,

linfoma, hantartoma condromatoso, inestetelioma; Gastrointestinales: esófago (carcinoma de células epidermoides, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); del Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células epidermoides, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma); del Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; del Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma de tumor de células gigantes maligno, osteocronfrona (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; del sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, defornians osteitis), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de célula granulosa-teca, tumores de células SertoliLeydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células epidermoides, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células epidermoides, sarcoma botrioide [rabdomyosarcoma embrionario], trompas de Falopio (carcinoma); Hematológicos: sangre (leucemia mielóide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; cji: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células epidermoides, sarcoma de Kaposi, lunares o nevus displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; de glándulas suprarrenales: neuroblastoma; y enfermedades mieloproliferativas tales como policitemia rubra vera, mielofibrosis primaria, trombocitopenia, trombocitemia esencial (TE), metaplasia mielóide agnónica (AMM), también conocida como mielofibrosis idiopática (FMI), y leucemia mielógena crónica (LMC).

El término “enfermedades renales y del riñón” se refiere a enfermedades que afectan al riñón y al sistema renal, que incluyen pero no se limitan a, rechazo de aloinjertos de trasplantes, y enfermedad renal aguda y crónica que incluyen glomerulonefritis y uremia.

El término “ enfermedades de remodelación ósea “ se refiere a enfermedades que implican células óseas que incluyen osteoclastos cuyas enfermedades incluyen, pero no se limitan a osteoporosis, enfermedad de Paget del hueso, osteogénesis imperfecta, espolones óseos, craneosinostosis de tumor óseo, encondroma, displasia fibrosa, tumor de células gigantes del hueso, artritis infecciosa, síndrome de Klippel-Feil, osteitis condensans, osteocondritis disecante, osteocondroma, osetomielititis, y osteomalacia.

El término “enfermedad metabólica” se refiere a enfermedades que son causadas por un proceso metabólico anormal que incluyen, pero no se limitan a aterosclerosis, síndrome metabólico, obesidad, esteatosis hepática, colesterol alto, lípidos elevados en plasma, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, la hipoglucemia, cetoacidosis diabética, síndrome hiperosmolar no cetónico, desequilibrio ácido-base, acidosis metabólica, alcalosis metabólica, amiloidosis, trastornos del metabolismo del calcio, trastornos del metabolismo del hierro, trastornos de malabsorción, trastornos del metabolismo de fósforo, pórfidos, enfermedades de la piel metabólicas, síndrome de desgaste, el desequilibrio hidroelectrolítico, trastornos del metabolismo de lípidos, síndrome metabólico X, enfermedades mitocondriales, trastornos de metabolismo de glucosa, y trastornos de deficiencia en reparación de ADN.

El término “enfermedades vasculares” se refiere a enfermedades que incluyen pero no se limitan a, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, hipertrofia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, trastornos trombóticos, apoplejía, fenómeno de Raynaud, síndrome de POEMS, angina, isquemia, migraña, enfermedad arterial periférica, falla cardíaca, reestenosis, aterosclerosis, hipertrofia ventricular izquierda, infarto de miocardio, enfermedades isquémicas del corazón, riñón, hígado y cerebro, e hipertensión arterial pulmonar.

En una realización preferida, la presente invención se dirige al control de las poblaciones de macrófagos.

En otra realización preferida, el estado de enfermedad se selecciona del grupo que consiste de mastocitosis/leucemia de mastocitos, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), carcinoma de pulmón de células pequeñas (SCLC), natural linfoma de células citotóxicas/T sinonasal, cáncer testicular (seminoma), carcinoma de tiroides, melanoma maligno, carcinoma de ovario, carcinoma adenoide quístico, leucemia mielógena aguda (AML), carcinoma de mama, leucemia linfoblástica aguda de células T pediátricas, angiosarcoma, linfoma anaplásico de células grandes, carcinoma endometrial y carcinoma de próstata.

65

En aún otra realización preferida, el estado de enfermedad se selecciona del grupo que consiste de reestenosis, que incluye reestenosis coronaria luego de angioplastia, aterectomía, o por otros métodos invasivos de eliminación de placa, y reestenosis de la arteria renal o periférica después de los mismos procedimientos; fenómenos proliferativos vasculares y fibrosis asociada con otras formas de lesión aguda tales como: fibrosis pulmonar asociada con el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, fibrosis renal asociada con nefritis, estenosis coronaria asociada con la enfermedad de Kawasaki, y estrechamientos vasculares asociadas con otras arteritis tales como enfermedad de Takayasha; prevención de estrechamientos en los injertos venosos; prevención de estrechamientos debido a migración acelerada de células del músculo liso y proliferación en órganos trasplantados; otros procesos fibróticos, tales como esclerodermia, miofibrosis, y; inhibición de la proliferación de células tumorales que está mediada por PDGF.

En una realización particularmente preferida, el estado de enfermedad se selecciona del grupo que consiste de cáncer de mama, de páncreas, de pulmón, de ovario, de esófago, colon, tiroides y tumores gastrointestinales, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, neuroblastoma, melanoma, mesotelioma, metástasis tanto en órganos óseos como viscerales, leucemia mielógena aguda (AML) y leucemia mielógena crónica (CML), rechazo de aloinjertos de trasplante, fibrosis del hígado y riñón, aterosclerosis, osteoporosis, artritis reumatoide (RA), dermatitis atópica, asma, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino (EII), esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Hodgkin, adenoma pulmonar, carcinoma de célula no pequeña, cistitis intersticial (CI) y diabetes tipo I.

#### Dosis

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de fórmula I que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo buscada por el investigador, veterinario, médico u otro clínico.

En el tratamiento o prevención de afecciones que requieren inhibición de quinasa un nivel de dosificación apropiado será generalmente de 0.01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día que se pueden administrar en dosis únicas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será aproximadamente 0.1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferiblemente aproximadamente 0.5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser aproximadamente 0.01 a 250 mg/kg por día, aproximadamente 0.05 a 100 mg/kg por día, o aproximadamente 0.1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este rango la dosificación puede ser de 0.05 a 0.5, 0.5 a 5 o 5 a 50 mg/kg por día. Para administración oral, las composiciones arc preferiblemente se proporcionan en la forma de comprimidos que contienen 1.0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0, y 1000.0 miligramos del ingrediente activo. La dosificación se puede seleccionar, por ejemplo, para cualquier dosis dentro de cualquiera de estos rangos, para eficacia terapéutica y/o ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Los compuestos se administrarán preferiblemente en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una o dos veces por día.

Se entenderá que el nivel de dosis específico y frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el anfitrión sometido a terapia.

#### Descripción de las figuras

En los ejemplos, se hará referencia a las figuras acompañantes en las que:

La Figura 1 es una gráfica que muestra la carga de tumor en el hígado (con relación a Vimentin) en ratones que tienen tumor tratados con los Compuestos 28 y 59 en comparación con aquellos del Vehículo como se describe en el Ejemplo 33; y

La Figura 2 es una gráfica que muestra la progresión del tamaño de tumor después de administración del Compuesto 28 en comparación con el Vehículo como se describe en el Ejemplo 34.

#### EJEMPLOS

Con el fin de ejemplificar la naturaleza de la presente invención de tal manera que se pueda entender más claramente, se proporcionan los siguientes ejemplos no limitantes (los ejemplos 24 (parcialmente) y 25 (completamente) están de acuerdo con la invención y los ejemplos restantes son para propósitos ilustrativos).

#### Ejemplo 1

A una solución de (1S, 2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol (1.49 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL), enfriada a 0°C, se agregó complejo de borano-N,N-dietilanilina (17.8 mL, 100 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Después de este tiempo una solución de 3'-nitroacetofenona (16.5 g, 100 mL) en tetrahidrofurano (300 mL) se agregó en forma de gotas durante 4 horas y se permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente durante la noche con agitación. Después de este tiempo la mezcla se detuvo mediante agitación con acetona (40 mL) durante 1 hora después de lo cual se concentró bajo presión reducida. El residuo amarillo se disolvió en tolueno (250 mL) y se lavó secuencialmente con ácido sulfúrico acuoso diluido (1M, 4 x 100 mL), agua (100 mL), hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (100 mL), agua (100 mL) y solución salina (100 mL). La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida para dar (1R)-1-(3-nitrofenil)etanol (14.3 g, 86%).

A una solución de (1R)-1-(3-nitrofenil)etanol (12 g, 72 mmol) en tetrahidrofurano (220 mL), enfriada a 0°C, se agregó difenilfosforil azida (31 mL, 145 mmol) en una porción seguida por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (22 mL, 145 mmol) en forma de gotas durante 30 minutos. Se le permitió a la mezcla de reacción calentarse lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 38 horas después de cuyo tiempo la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL), las dos fases separadas y la fase acuosa extraída con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (100 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida para dar un líquido negro. El líquido crudo se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar 1-[(1S)-1-azidoetil]-3-nitrobenceno (18 g) como un líquido amarillo en pureza aceptable.

A una solución de 1-[(1S)-1-azidoetil]-3-nitrobenceno (16.5 g, 86 mmol) en una mezcla de tolueno (325 mL) y agua (40 mL) se agregó trifenilfosfina (44.5 g, 170 mmol) en una porción. La mezcla se calentó inmediatamente a 80°C en la que se agitó durante 3 horas. Después de este tiempo la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 mL), las dos fases separadas y la fase orgánica extraída con ácido clorhídrico acuoso diluido (2M, 3 x 100 mL). Los extractos ácidos se basificaron a pH >10 con hidróxido de potasio sólido y luego se extrajeron con diclorometano (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con solución salina (100 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida para dar (1S)-1-(3-nitrofenil)etanamina (13.1 g, 92%) como un líquido amarillo.

Una mezcla de (1S)-1-(3-nitrofenil)etanamina (13.1 g, 79.4 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (0.75 g) en metanol (250 mL) se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 19 horas. Después de este tiempo la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celita y la almohadilla se lavó con metanol (800 mL). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para dar 3-[(1S)-1-aminoetil]anilina como un sólido marrón (10.8 g, 100%).

Una mezcla de 3-[(1S)-1-aminoetil]anilina (7.5 g, 55 mmol), 2,6-dicloropirazina (12.3 g, 82.5 mmol) y carbonato de potasio (15.2 g, 110 mmol) en dioxano (140 mL) se calentó a reflujo durante 3 días. Después de este tiempo la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite naranja que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar N-[(1S)-1-(3-aminofenil)etil]-6-cloropirazin-2-amina (11.6 g, 85%) como un sólido beige.

Una mezcla de N-[(1S)-1-(3-aminofenil)etil]-6-cloropirazin-2-amina (300 mg, 1.2 mmol), ácido 6-metilnicotínico (182 mg, 1.32 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (277 mg, 1.45 mmol), 4-pirrolidinopiridina (36 mg, 0.24 mmol) y trietilamina (0.34 mL, 2.4 mmol) en diclorometano (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de este tiempo la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (2 x 15 mL) y solución salina (15 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar N-(3-[(1S)-1-[(6-cloropirazin-2-il)amino]etil]fenil)-6-metilnicotinamida (380 mg, 86%) como un sólido blanco.

## Ejemplo 2

Una mezcla de N-(3-[(1S)-1-[(6-cloropirazin-2-il)amino]etil]fenil)-6-metilnicotinamida (74 mg, 0.2 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (40 mg, 0.26 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (23 mg, 0.02 mmol) en tolueno (3 mL) y n-propanol (1 mL) se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. A esta mezcla se agregó carbonato de sodio acuoso diluido (0.15 mL, 2M, 0.3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 17 horas. Después de este tiempo la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 mL) luego se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (2 x 15 mL) y solución salina (15 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/metanol). El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL), se trató con Si-Tiol durante 1.5 horas, se filtró a través de Celita y se concentró bajo presión reducida para dar el producto (80 mg, 91%) como una espuma blanca.

## Ejemplo 3

A una solución de la anilina (66 mg, 0.15 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) a temperatura ambiente se agregó en forma secuencial cloruro de metanosulfonilo (0.014 mL, 0.18 mmol) y trietilamina (0.052 mL, 0.38 mmol) en forma de

gotas. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas y luego se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL). Las dos fases se separaron y la fase acuosa extraída con acetato de etilo (2 x 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se combinaron y extrajeron con ácido clorhídrico acuoso diluido (2M, 3 x 10 mL). Los extractos ácidos combinados se basificaron a pH >12 con hidróxido de potasio sólido y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con solución salina (10 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida para dar un aceite amarillo que se separó en sus componentes mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/metanol) para producir el mono sulfonato (58 mg, 75%) y el bis sulfonato (15 mg, 17%).

#### 10 Ejemplo 4

A una solución de benzaldehído (0.1 mL, 1 mmol) y N-[(1S)-1-(3-aminofenil)etil]-6-cloropirazin-2-amina (248 mg, 1 mmol) en dicloroetano (5 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg, 1.4 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo se agregó una solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL) y los extractos se lavaron con solución salina (20 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida para dar N-[(1S)-1-(3-(bencilamino)fenil)etil]-6-cloropirazin-2-amina (330 mg, 97%) como un sólido blancuzco de pureza razonable.

#### 20 Ejemplo 5

Una solución del material N-Boc (200 mg, 0.38 mmol) en 20% de ácido trifluoroacético en diclorometano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después de este tiempo la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió parcialmente en agua y la suspensión se basificó a pH 12 con amoníaco acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) y los extractos combinados se lavaron con solución salina (10 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida para dar la amina secundaria (155 mg, 95%) como una espuma blanco.

#### 30 Ejemplo 6

A una solución del fenol (45 mg, 0.1 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se agregó tert-butóxido de sodio (12 mg, 0.11 mmol). Después de calentar a 60°C durante 5 minutos tetrabencilpírofosfato (59 mg, 0.11 mmol) se agregó en una porción. La mezcla se calentó durante 1.5 horas, enfriada a temperatura ambiente, se diluyó con tetrahidrofurano (5 mL) y se filtró a través de Celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/metanol) para dar el dibencilfosfato (62 mg, 87%) como un sólido amarillo pálido inestable. Una mezcla de dibencilfosfato (10 mg, 0.014 mmol) y 10% de paladio sobre carbono en metanol (3 mL) agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas después de cuyo tiempo se filtró a través de Celita y se concentró bajo presión reducida para dar el fosfato desprotegido (6.7 mg, 89%) como un sólido amarillo pálido.

#### 40 Ejemplo 7

Una mezcla de N-(3-[(1S)-1-[(6-cloropirazin-2-il)amino]etil]fenil)-3-metilbenzamida (73 mg, 0.2 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (46 mg, 0.3 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (23 mg, 0.02 mmol) y carbonato de sodio acuoso diluido (0.2 mL, 2M, 0.4 mmol) en tolueno (1.5 mL) y n-propanol (1.5 mL) se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 10 minutos. Después de este tiempo la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 mL) luego se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (3 x 15 mL) y solución salina (15 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/hexanos). El residuo se disolvió en diclorometano (3 mL), se trató con Si-Tiol durante 1.5 horas, se filtró a través de Celita y se concentró bajo presión reducida para dar el producto (80 mg, 91%) como un aceite incoloro.

#### 50 Ejemplo 8

A una mezcla de ácido 5-aminonicotínico (35 mg, 0.25 mmol), N-[(1S)-1-(3-aminofenil)etil]-6-cloropirazin-2-amina (125 mg, 0.5 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (95 mg, 0.5 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se agregó 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1 mL, 0.5-0.7M en N,N-dimetilformamida, 0.5 mmol) luego N-metilmorfolina (0.055 mL, 0.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo la mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 mL), se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (2 x 30 mL) y solución salina (30 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/metanol) para dar 5-amino-N-(3-[(1S)-1-[(6-cloropirazin-2-il)amino]etil]fenil)nicotinamida (35 mg, 38%) como un sólido amarillo pálido.

#### 65 Ejemplo 9

A una solución de N-[1-(3-bromofenil)etil]-6-cloropirazin-2-amina (312 mg, 1 mmol) en metanol (10 mL) se agregó cloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio[II], complejo 1:1 con diclorometano (146 mg, 0.2 mmol) luego trietilamina (0.28 mL, 2 mmol). La mezcla se evacuó y se volvió a llenar con monóxido de carbono cuatro veces y luego se calentó a reflujo y se agitó bajo una atmósfera de monóxido de carbono durante 17 horas. Después de este tiempo la mezcla se filtró a través de Celita para dar un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/ hexanos) para dar el 6-[[1-(3-bromofenil)etil]amino]pirazina-2-carboxilato de metilo (90 mg, 27%) como un aceite amarillo.

#### Ejemplo 10

Una mezcla de (1S)-1-(3-nitrofenil)etanamina (365 mg, 2.2 mmol), 2,6-dibromopiridina (474 mg, 2 mmol), tris(dibencilideno)dipaladio(0) (92 mg, 0.1 mmol), (+/-)-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (125 mg, 0.2 mmol) y tert-butóxido de sodio (270 mg, 2.8 mmol) en tolueno anhidro (4 mL) se calentó a 80°C durante 17 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (3 x 30 mL) y solución salina (30 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite negro que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar 6-bromo-N-[(1S)-1-(3-nitrofenil)etil]piridin-2-amina (210 mg, 33%) y el producto de di-adicción (205 mg, 50%) ambos como aceites amarillo.

A una solución de 6-bromo-N-[(1S)-1-(3-nitrofenil)etil]piridin-2-amina (100 mg, 0.31 mmol) en etanol (5 mL) se agregó una solución de cloruro de amonio (166 mg, 3.1 mmol) en agua (2.5 mL), luego polvo de indio (142 mg, malla 100, 1.24 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4.5 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de Celita. La torta de filtro se lavó con agua y etanol y los filtrados combinados se extrajeron con diclorometano (2 x 30 mL) y los extractos se lavaron con solución salina (30 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida para dar N-[(1S)-1-(3-aminofenil)etil]-6-bromopiridin-2-amina (70 mg, 77%) como un aceite amarillo oscuro.

Una mezcla de N-[(1S)-1-(3-aminofenil)etil]-6-bromopiridin-2-amina (70 mg, 0.24 mmol), ácido 5-metilnicotínico (39 mg, 0.29 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (69 mg, 0.36 mmol), 4-pirrolidinopiridina (7 mg, 0.05 mmol) y trietilamina (0.08 mL, 0.58 mmol) en diclorometano (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de este tiempo la mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL), se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (2 x 15 mL) y solución salina (15 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida para dar a aceite amarillo oscuro que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar N-(3-[(1S)-1-[(6-bromopiridin-2-il)amino]etil]fenil)-5-metilnicotinamida (62 mg, 63%) como una espuma amarilla pálida.

#### Ejemplo 11

A una suspensión de clorhidrato de piridina-3-sulfonilcloruro (94 mg, 0.44 mmol) y N-[(1S)-1-(3-aminofenil)etil]-6-cloropirazin-2-amina (100 mg, 0.4 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregó trietilamina (0.17 mL, 1.2 mmol) en forma de gotas a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 17 horas. Después de este tiempo la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (2 x 20 mL) y solución salina (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar N-(3-[(1S)-1-[(6-cloropirazin-2-il)amino]etil]fenil)piridina-3-sulfonamida (44 mg, 28%) como una espuma amarilla pálida.

#### Ejemplo 12

A una solución de 1-(5-metilpiridin-3-il)etanona (135 mg, 1 mmol) y N-[(1S)-1-(3-aminofenil)etil]-6-cloropirazin-2-amina (248 mg, 1 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) se agregó triacetoxiborohidruo de sodio (300 mg, 1.4 mmol), en una porción, y ácido acético glacial (0.18 mL, 3 mmol). La mezcla se calentó en el reactor de microondas a 80°C durante 1 hora. Después de este tiempo la mezcla se agitó con ácido clorhídrico acuoso diluido (2M, 7 mL) durante 15 minutos y las dos fases se separaron. La fase acuosa se basificó a pH 9 con hidróxido de potasio sólido y se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Los extractos se lavaron con solución salina (20 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida para dar un aceite naranja que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/metanol) para dar 6-cloro-N-[(1S)-1-(3-[[1-(3-metilfenil)etil]amino]fenil)etil]pirazin-2-amina (52 mg, 14%) como un aceite amarillo pálido.

#### Ejemplo 13

Una mezcla de 3'-bromoacetofenona (2.66 mL, 20 mmol), formato de amonio (6.31 g, 100 mmol) y dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil)rodio (III) (124 mg, 0.2 mmol) en metanol anhidro (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se calentó a reflujo durante 5 horas luego se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 mL), se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico acuoso diluido (2M) y se lavó con diclorometano (2 x 60 mL). La solución acuosa se basificó a pH 12 con hidróxido de potasio sólido, se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) y los extractos se lavaron con solución salina (50 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida para dar 1-(3-bromofenil)etanamina (3.4 mg, 85%) como un líquido amarillo.

Una solución de 1-(3-bromofenil)etanamina (1 g, 5 mmol), di-tert-butil-dicarbonato (1.1 g, 5 mmol) y trietilamina (0.85 mL, 6 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de este tiempo la mezcla se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en 50 ml de dicloroetano y se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (3 x 20 mL) y solución salina (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida para dar 1-(3-bromofenil)etilcarbamato de tert-butilo (1.5 g, 100%) como un sólido blanco.

A una solución de 1-(3-bromofenil)etilcarbamato de tert-butilo (300 mg, 1 mmol) en metanol (10 mL) se agregó cloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio [II], complejo 1:1 con diclorometano (146 mg, 0.2 mmol) luego trietilamina (0.28 mL, 2 mmol). La mezcla se evacuó y se volvió a llenar con monóxido de carbono cuatro veces y luego se calentó a reflujo y se agitó bajo una atmósfera de monóxido de carbono durante 17 horas. Después de este tiempo la mezcla se filtró a través de Celita para dar un sólido marrón que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar 3-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]etil}benzoato de metilo (210 mg, 75%) como un sólido blanco. Una solución de 3-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]etil}benzoato de metilo (200 mg, 0.72 mmol) en 20% de ácido trifluoroacético en diclorometano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después de este tiempo la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua y se basificó a pH 11 con amoníaco acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 mL) y los extractos se lavaron con solución salina (20 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida para dar 3-(1-aminoetil)benzoato de metilo (130 mg, 100%) como un aceite amarillo pálido. Una mezcla de 3-(1-aminoetil)benzoato de metilo (120 mg, 0.67 mmol), 2,6-dicloropirazina (150 mg, 1 mmol) y carbonato de potasio (280 mg, 2 mmol) en dioxano (5 mL) se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 6 horas. Después de este tiempo la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar 3-{1-[(6-cloropirazin-2-il)amino]etil}benzoato de metilo (30 mg, 15%) como un aceite amarillo pálido. Una mezcla de 3-{1-[(6-cloropirazin-2-il)amino]etil}benzoato de metilo (30 mg, 0.1 mmol) en hidróxido de sodio acuoso diluido (0.5 mL, 2M, 1 mmol), metanol (2 mL) y diclorometano (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua (5 mL) que luego se acidificó a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso diluido (1M). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y los extractos se lavaron con solución salina (10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida para dar ácido 3-{1-[(6-cloropirazin-2-il)amino]etil}benzoico (11 mg, 41%) como un aceite de color de beige.

Una mezcla de ácido 3-{1-[(6-cloropirazin-2-il)amino]etil}benzoico (11 mg, 0.04 mmol), 5-metilpiridin-3-amina (5 mg, 0.048 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (11 mg, 0.059 mmol), 4-pirrolidinopiridina (1.2 mg, 0.008 mmol) y trietilamina (0.013 mL, 0.095 mmol) en diclorometano (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de este tiempo la mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL), se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (2 x 15 mL) y solución salina (15 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida para dar a aceite amarillo oscuro que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/metanol) para dar 3-{1-[(6-cloropirazin-2-il)amino]etil}-N-(5-metilpiridin-3-il)benzamida (9 mg, 61%) como un aceite amarillo pálido.

#### Ejemplo 14

A una mezcla agitada vigorosamente de N-[(1S)-1-(3-aminofenil)etil]-6-cloropirazin-2-amina (49 mg, 0.2 mmol) e hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (1.2 mL) en diclorometano (1.2 mL) se agregó trifosgeno (20 mg, 0.067 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después de este tiempo se agregó 5-metilpiridin-3-amina (60 mg, 0.55 mmol) y la mezcla se agitó durante 17 horas. La mezcla luego se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con solución salina (20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 mL) y se extrajo con ácido clorhídrico acuoso diluido (0.5M, 3 x 15 mL). Los extractos ácidos combinados se basificaron a pH 5 con hidróxido de potasio sólido y luego se extrajeron con diclorometano (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina (20 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida para dar un aceite naranja que se purificó mediante pasaje a través de una columna de Sephadex con metanol como eluyente. Se obtuvo N-(3-{(1S)-1-[(6-cloropirazin-2-il)amino]etil}fenil)-N'-(5-metilpiridin-3-il)urea (32 mg, 42%) como una espuma incolora.

#### Ejemplo 15

Una mezcla de N-(3-{(1S)-1-[(6-cloropirazin-2-il)amino]etil}fenil)-5-metilnicotinamida (55 mg, 0.15 mmol) y morfolina (1.5 mL) se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 30 minutos y luego durante una 1 hora adicional a 180°C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó sucesivamente con agua (6 x 15 mL) y solución salina (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida para dar a aceite amarillo pálido que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/metanol) para dar el producto (32 mg, 51%) como un aceite amarillo pálido.

#### Ejemplo 16

Una mezcla de N-(3-((1S)-1-[(6-cloropirazin-2-il)amino]etil)fenil)-3-metilbenzamida (183 mg, 0.5 mmol), 4-hidroxipiperidina (61 mg, 0.6 mmol), diciclohexilfosfina (2-bifenil) (4.6 mg, 0.012 mmol), tris(dibencilideno)dipaladio(0) (4.6 mg, 0.005 mmol) y bis(trimetilsilil)amida litio (1.5 mL, 1M en tetrahidrofurano, 1.5 mmol) se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 30 minutos luego a 140°C durante 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se agitó vigorosamente con ácido clorhídrico acuoso diluido (1M, 2 mL) durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (15 mL), las dos fases separadas y la fase orgánica se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se filtraron a través de Celita para dar un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/metanol) seguido por disolución en diclorometano (3 mL) y tratamiento con Si-Triamina para dar el producto (100 mg, 46%) como una espuma amarilla.

#### Ejemplo 17

A una mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-(5-metilpiridin-3-il)etanona (200 mg, 1.06 mmol), N-[(1S)-1-(3-aminofenil)etil]-6-cloropirazin-2-amina (263 mg, 1.06 mmol) y trietilamina (0.44 mL, 3.17 mmol) en diclorometano (6 mL) se agregó tetracloruro de titanio (0.52 mL, 1M en diclorometano, 0.52 mmol) en forma de gotas y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de este tiempo una solución de triacetoxiborohidruro de sodio (200 mg, 0.94 mmol) en metanol (2.5 mL) se agregó en una porción y la suspensión resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla se basificó a pH 12 con hidróxido de sodio acuoso (2M), se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó sucesivamente con agua (2 x 20 mL) y solución salina (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida para dar una porción de aceite amarillo que se purificó mediante pasaje a través de una columna de Sephadex con metanol como eluyente. El producto (28 mg) se obtuvo como un aceite amarillo como una mezcla de diastereoisómeros.

#### Ejemplo 18

Una solución de (S)-(-)-α,α-difenil-2-pirrolidinametanol (253 mg, 1 mmol) y borato de trimetilo (0.135 mL, 1.2 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora después de cuyo tiempo se agregó complejo de borano-metilsulfuro (10 mL, 2M en tetrahidrofurano, 20 mmol) en una porción y la mezcla enfriada a 0°C. Una solución de 3-acetil-5-bromopiridina (2 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó en forma de gotas durante 2 horas a 0°C y luego se permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de este tiempo se agregó ácido clorhídrico acuoso diluido (2M, 90 mL) con enfriamiento inicial y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminaron sulfuro de dimetilo y tetrahidrofurano bajo presión reducida y la solución amarilla resultante se basificó a pH 11 con amoníaco acuoso, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y los extractos se lavaron con solución salina (50 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida para dar (1R)-1-(5-bromopiridin-3-il)etanol (1.9 g) en pureza aceptable. A una solución de (1R)-1-(5-bromopiridin-3-il)etanol (10 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL), enfriada a 0°C, se agregó difenilfosforil azida (4.3 mL, 20 mmol) en una porción seguida por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3 mL, 20 mmol) en forma de gotas durante 30 minutos. Después de este tiempo se le permitió a la mezcla de reacción calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL), las dos fases separadas y la fase acuosa extraída con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (50 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida para dar un líquido negro que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar 3-[(1S)-1-azidoetil]-5-bromopiridina (1.7 g, 75%) como un líquido incoloro. Una mezcla de m-toluamida (164 mg, 1.21 mmol), 3-[(1S)-1-azidoetil]-5-bromopiridina (227 mg, 1 mmol), yoduro de cobre (I) (9.6 mg, 0.05 mmol), N,N-dimetiletileno diamina (0.011 mL, 0.1 mmol) y carbonato de potasio (276 mg, 2 mmol) en dioxano (1 mL) se calentó en un reactor de microondas a 110°C durante 30 minutos luego a 160°C durante unos 30 minutos adicionales. Después de este tiempo la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (5 mL) y se filtró a través de Celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/diclorometano) para dar N-{5-[(1S)-1-azidoetil]piridin-3-il}-3-metilbenzamida (80 mg, 28%) como un aceite incoloro.

A una solución de N-{5-[(1S)-1-azidoetil]piridin-3-il}-3-metilbenzamida (80 mg, 0.28 mmol) en una mezcla de tolueno (2 mL) y agua (0.25 mL) se agregó trifenilfosfina (150 mg, 0.56 mmol) en una porción. La mezcla se calentó inmediatamente a 80°C en la que se agitó durante 3 horas. Después de este tiempo la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 mL), las dos fases separadas y la fase orgánica extraída con ácido clorhídrico acuoso diluido (2M, 3 x 10 mL).

Los extractos ácidos se basificaron a pH >10 con hidróxido de potasio sólido y luego se extrajeron con diclorometano (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con solución salina (10 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida para dar la N-{5-[(1S)-1-aminoetil]piridin-3-il}-3-metilbenzamida (65 mg, 91%) como un aceite amarillo.

Una mezcla de N-{5-[(1S)-1-aminoetil]piridin-3-il}-3-metilbenzamida (65 mg, 0.27 mmol), 2,6-dicloropirazina (61 mg, 0.41 mmol) y carbonato de potasio (76 mg, 0.54 mmol) en dioxano (2 mL) se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 1.5 horas. Después de este tiempo la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía flash (sílice,

acetato de etilo/metanol) para dar N-(5-((1S)-1-((6-cloropirazin-2-il)amino)etil)piridin-3-il)-3-metilbenzamida (6 mg, 6%) como un aceite amarillo pálido.

#### Ejemplo 19

5 A una solución del alcohol (50 mg, 0.11 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL), enfriada a 0°C, se agregó difenilfosforil azida (0.05 mL, 0.23 mmol) en una porción seguida por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0.35 mL, 0.23 mmol) en forma de gotas. Después de este tiempo se le permitió a la mezcla de reacción calentarse a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL), las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (15 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida para dar un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/metanol) para dar el producto (40 mg, 55%) como un sólido marrón oscuro.

#### 15 Ejemplo 20

A una solución de (S)-N-(3-(1-(6-cloropirazin-2-ilamino)etil)fenil)-3-nitro-5-(trifluorometil)benzamida (74 mg, 0.16 mmol) en etanol (3 mL) se agregó una solución de cloruro de amonio (85 mg, 1.6 mmol) en agua (1.5 mL), luego polvo de indio (73 mg, malla 100, 0.64 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 40 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de Celita. La torta de filtro se lavó con etanol y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL), las fases separadas y la fase orgánica se lavaron con solución salina (30 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar (S)-3-amino-N-(3-(1-(6-cloropirazin-2-ilamino)etil)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida (45 mg, 65%) como un sólido amarillo pálido.

#### Ejemplo 21

30 Una mezcla de (S)-N-(3-(1-(6-cloropirazin-2-ilamino)etil)fenil)-3-metilbenzamida (55 mg, 0.15 mmol), bencilamina (0.033 mL, 0.3 mmol), bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (8 mg, 0.015 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (22 mg, 0.225 mmol) en tolueno seco (1 mL) se calentó en un reactor de microondas a 110°C durante 1 hora. Después de este tiempo la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (5 mL)/metanol (5 mL), se filtró a través de Celita y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido amarillo que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/hexanos) seguido por pasaje a través de una columna de Sephadex con metanol como eluyente para dar la (S)-N-(3-(1-(6-(bencilamino)pirazin-2-ilamino)etil)fenil)-3-metilbenzamida (13 mg, 20%) como un aceite azul inestable.

#### Ejemplo 22

40 Una mezcla de (S)-3-amino-N-(3-(1-(6-cloropirazin-2-ilamino)etil)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida (38 mg, 0.09 mmol), éter de 2-cloroetil (0.012 mL, 0.1 mmol) y carbonato de potasio (30 mg, 0.21 mmol) en *N,N*-dimetil formamida (1 mL) se calentó en un reactor de microondas a 180°C durante 40 minutos. Después de este tiempo la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de lana de algodón, se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (2 x 10 mL), agua (2 x 10 mL), solución salina (2 x 10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/metanol) seguido por pasaje a través de una columna de Sephadex con metanol como eluyente para dar el subproducto (S,*Z*)-N-(3-(1-(6-cloropirazin-2-ilamino)etil)fenil)-3-((dimetilamino)metilenoamino)-5-(trifluorometil)benzamida (7 mg, 16%) como un aceite amarillo.

#### 50 Ejemplo 23

Una mezcla de (S)-3-amino-N-(3-(1-(6-cloropirazin-2-ilamino)etil)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida (43 mg, 0.1 mmol), yodometano (0.04 mL, 0.5 mmol) e hidruro de sodio (20 mg, 60% de dispersión de aceite, 0.5 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se calentó a 60°C durante 20 horas. Después de este tiempo la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se detuvo con agua (10 mL), se diluyó con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (15 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL), se lavó con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (10 mL), solución salina (10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/hexanos) seguido por pasaje a través de una columna de Sephadex con metanol como eluyente para dar una mezcla de (S)-3-amino-N-(3-(1-(6-cloropirazin-2-ilamino)etil)fenil)-*N*-etil-5-(trifluorometil)benzamida, (S)-3-amino-N-(3-(1-((6-cloropirazin-2-il)etil)amino)etil)fenil)-*N*-etil-5-(trifluorometil)benzamida y (S)-N-(3-(1-(6-cloropirazin-2-il)etil)amino)etil)fenil)-*N*-etil-3-(etilamino)-5-(trifluorometil)benzamida.

#### Ejemplo 24

65

Una mezcla de (S)-N-(3-(1-(6-cloropirazin-2-ilamino)etil)fenil)-3-metilbenzamida (183 mg, 0.5 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (73 mg, 0.1 mmol) y trietilamina (0.14 mL, 1 mmol) en metanol (5 mL) se calentó a 80°C bajo una atmósfera de gas de monóxido de carbono durante 40 horas. Después de este tiempo la mezcla se dejó enfriar, se filtró a través de Celita y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido rojo que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/diclorometano) para dar 6-(1-(3-(3-metilbenzamido)fenil)etilamino)pirazina-2-carboxilato de (S)-etilo (48 mg, 25%) como un aceite marrón.

Una solución de 6-(1-(3-(3-metilbenzamido)fenil)etilamino)pirazina-2-carboxilato de (S)-metilo (40 mg, 0.1 mmol) y amoniaco acuoso (4 mL, 28%) en dioxano (2 mL) se calentó a 130°C en un tubo sellado durante 18 horas. Después de este tiempo la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 mL). Las dos fases se separaron y la fase acuosa extraída con acetato de etilo (10 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (15 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida para dar (S)-6-(1-(3-(3-metilbenzamido)fenil)etilamino)pirazina-2-carboxamida (37 mg, 98%) como un sólido beige.

#### Ejemplo 25

Una mezcla de (S)-N-(3-(1-(6-cloropirazin-2-ilamino)etil)fenil)-3-metilbenzamida (92 mg, 0.25 mmol), acetato de paladio (3 mg, 0.0125 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (8 mg, 0.0125 mmol), imidazol (17 mg, 0.25 mmol) y tert-butóxido de sodio (36 mg, 0.375 mmol) en N,N-dimetil formamida (0.5 mL) se calentó en un reactor de microondas a 180°C durante 20 minutos. Después de este tiempo la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (10 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL), se lavó con solución salina (15 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/metanol) para dar (S)-N-(3-(1-(6-(1H-imidazol-1-il)pirazin-2-ilamino)etil)fenil)-3-metilbenzamida (40 mg, 40%) como un sólido marrón.

#### Ejemplo 26

Una mezcla de cloruro de 5-bencimidazol carbonilo (108 mg, 0.5 mmol), (S)-N-(1-(3-aminofenil)etil)-6-cloropirazin-2-amina (144 mg, 0.5 mmol) y trietilamina (0.7 mL, 5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de este tiempo la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (2 x 15 mL), solución salina (15 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/metanol) para dar (S)-N-(3-(1-(6-cloropirazin-2-ilamino)etil)fenil)-1H-benzo[d]imidazole-6-carboxamida como un polvo amarillo.

#### Ejemplo 27

A una solución de (S)-N-(3-(1-(6-(4-(hidroximetil)fenil)pirazin-2-ilamino)etil)fenil)-3-(trifluorometil) benzamida (100 mg, 0.2 mmol) (elaborada de acuerdo con ejemplo 28) y trifenilfosfina (105 mg, 0.4 mmol) en diclorometano (2.5 mL) se agregó una solución de tetrabromuro de carbono (132 mg, 0.4 mmol) en diclorometano (1 mL) en forma de gotas y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de este tiempo se agregó morfolina (0.07 mL, 0.8 mmol) y la mezcla se agitó durante unas 17 horas adicionales. Después de este tiempo la mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (2 x 20 mL) y se extrajo con ácido clorhídrico acuoso diluido (2M, 3 x 30 mL). Los extractos ácidos se basificaron a pH >12 con hidróxido de potasio sólido y luego se extrajeron con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con solución salina (30 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/metanol) para dar (S)-N-(3-(1-(6-(4-(morfolinometil)fenil)pirazin-2-ilamino)etil)fenil)-3-(trifluorometil) benzamida (38 mg, 17%) como un sólido amarillo.

#### Ejemplo 28

A una solución desgasificada de (S)-N-(3-(1-(6-cloropirazin-2-ilamino)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (210 mg, 0.5 mmol), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (152 mg, 1 mmol) y carbonato de sodio acuoso (0.62 mL, 2M, 1.55 mmol) en N,N-dimetil formamida (3 mL) se agregó dicloro [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (24 mg, 0.03 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 18 horas en un tubo sellado. Después de este tiempo la mezcla se dejó enfriar, se vertió en una mezcla de solución salina/agua (2:3, 50 mL) y se extrajo con una mezcla de acetato de etilo/tetrahidrofurano (4:1, 3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida y el residuo se tomó en acetato de etilo (50 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida para dar un aceite negro que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar (S)-N-(3-(1-(6-(4-(hidroximetil) fenil)pirazin-2-ilamino)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (80 mg, 33%) como un sólido amarillo pálido.

#### Ejemplo 29

A una solución de (R)-1-(3-nitrofenil)etanol (167 mg, 1 mmol) y 2,6-dicloropirazina (164 mg, 1.1 mmol) en dioxano se agregó hidruro de sodio (88 mg, 60% dispersión de aceite, 2.2 mmol) en una porción y la mezcla se calentó a reflujo

durante 4 horas. Después de este tiempo la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (25 mL) y acetato de etilo (25 mL). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (25 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron bajo presión reducida para dar (R)-2-cloro-6-(1-(3-nitrofenil)etoxi)pirazina (250 mg, 89%) como un aceite naranja.

A una solución de (R)-2-cloro-6-(1-(3-nitrofenil)etoxi)pirazina (240 mg, 0.86 mmol) en etanol (12 mL) se agregó una solución de cloruro de amonio (460 mg, 8.6 mmol) en agua (6 mL), luego polvo de indio (394 mg, malla 100, 3.4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de Celita. La torta de filtro se lavó con etanol y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvieron en acetato de etilo (25 mL) y se lavaron con agua (15 mL), solución salina (15 mL), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron bajo presión reducida para dar (R)-3-(1-(6-cloropirazin-2-iloxi)etil)anilina como un líquido amarillo oscuro (160 mg).

Una mezcla de (R)-3-(1-(6-cloropirazin-2-iloxi)etil)anilina (160 mg, 0.64 mmol), ácido 3-trifluorometilbenzoico (183 mg, 0.96 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (246 mg, 1.28 mmol), 4-dimetilamino piridina (4 mg, 0.032 mmol) y trietilamina (0.36 mL, 2.57 mmol) en diclorometano (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de este tiempo la mezcla se diluyó con diclorometano (30 mL), se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (2 x 20 mL) y solución salina (20 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite naranja que se purificó mediante cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar (R)-N-(3-(1-(6-cloropirazin-2-iloxi)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (110 mg, 30% durante 2 etapas) como una espuma amarilla.

Ejemplo 30 - Cribado de enzima

Dilución de compuesto

Para fines de cribado, se diluyeron los compuestos en placas de 96 pozos a una concentración de 20  $\mu\text{M}$ . Las placas se calentaron a 37°C durante 30 minutos antes del ensayo.

Producción de dominios de tirosina quinasa CSF-1-R y c-KIT

Los dominios de quinasa se produjeron de la siguiente manera:

CSF-1R

El dominio quinasa de CSF-1 humano-R de codón 1553 a Q961 se clonó en el vector de expresión pDEST-20 (Invitrogen). El plásmido CSF-1-R se transformó en células DH10Bac competentes (Gibco), y el baculovirus recombinante producido preparado para transfección en células de insecto Sf9.

c-KIT

El dominio de quinasa de c-kit humano desde el codón M552 hasta el extremo se clonó en el vector de expresión pDEST-20 (Invitrogen). El plásmido c-kit se transformó en células DH10Bac competentes (Gibco), y el baculovirus recombinante producido preparado para transfección en células de insecto Sf9.

Producción a gran escala de dominios de quinasa

Las preparaciones de baculovirus de cada una de las construcciones se infectaron en cinco litros de células SF9 (Invitrogen) cultivadas en medio SF-900 (Invitrogen) a una densidad celular de aproximadamente  $1-2 \times 10^6$  células/ml. Las células se infectan con el virus a una MOI de 0.8-3.0. Las células se cosecharon y se lisaron. Los dominios de quinasa de tirosina se purificaron mediante cromatografía de afinidad en una columna de glutatión-agarosa (catálogo Scientific Pty. Ltd. #: GSH-200).

Las enzimas de tirosina quinasa Flt-3 y PDGFR beta se adquirieron de Upstate Cell Signalling Solutions, CA, EE.UU. (catálogo flt-3 #: 14-500 y catálogo PDGFR $\beta$  #: 14-463). La enzima de proteína quinasa KDR fue adquirida de Millipore (catálogo # 14-630M).

Protocolos de ensayo

Los ensayos de quinasa se realizaron en Optiplacas de 384 pozos (Packard) utilizando un kit de proteína tirosina quinasa Alphascreen. Utilizando aproximadamente 1-50 ng de dominio PTK purificado por afinidad en presencia de HEPES50 mM, pH 7.5,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, NaCl 150 mM y 101  $\mu\text{M}$  de ATP 1 mM. Los péptidos biotinilados con biotina EQEDEPEGDYFEWLEPE-NH<sub>2</sub> para c-KIT y PDGFR $\beta$  y biotina-EGPWLEEEEEAYGWMDNF-NH<sub>2</sub> para CSF-1-R y FLT-3 (concentración final de 0.1-3  $\mu\text{M}$ ) se utilizaron como sustratos. Se agregaron perlas de fosfotirosina aceptor Alphascreen seguido de perlas donantes de estreptavidina bajo luz tenue. Las placas AlphaScreen se leyeron en un

## ES 2 645 947 T3

Packard Fusión Alfa. Se agregaron inhibidores a los ensayos treinta minutos antes de la adición de ATP. Los inhibidores se agregaron en DMSO acuoso, con concentraciones de DMSO no superiores a 1%.

5 La Tabla 2 muestra los resultados de ensayos biológicos para los compuestos 7, 13, 24, 28, 29, 59, 62, 65, 100, 114, 129, 133, 143 y 147-149 de acuerdo con la presente invención y para compuestos de referencia.

Tabla 2

Compuesto No.	CSF-1R	c-KIT	Flt3	PDGFR $\beta$	KDR
1	+++	+++	-	++	NT
3	+++	+++	NT	+++	NT
7	+++	+++	+	+++	NT
11	++	++	NT	++	NT
13	+++	+++	NT	+++	NT
16	+++	+++	NT	++	NT
19	+++	+++	NT	++	NT
20	+++	+++	NT	++	NT
22	+++	+++	NT	++	NT
24	+++	+++	+	+++	+++
28	+++	+++	+	+++	NT
29	+++	+++	+	+++	NT
35	+++	++	NT	++	NT
36	+++	+++	NT	++	NT
38	+++	+++	+	NT	NT
42	+++	+++	-	++	NT
59	+++	+++	-	+++	NT
62	+++	+++	NT	+++	+++
65	+++	+++	NT	+++	+++
76	+++	+++	+	++	NT
77	+++	+++	-	++	+++
78	+++	+++	-	++	NT
79	+++	+++	-	++	NT
80	+++	+++	-	++	NT
81	+++	+++	-	++	NT
82	+++	++	-	++	NT
83	+++	++	++	++	NT
90	+++	++	+	++	NT
91	+++	++	-	++	NT
93	+++	++	-	++	NT
95	+++	++	-	++	NT
100	+++	++	NT	+++	+++
114	+++	++	NT	+++	+++
127					
129	+++	+++	NT	+++	+++
133	+++	+++	NT	+++	+++
143	+++	+++	NT	+++	+++
147	+++	+++	NT	+++	+++
148	+++	+++	NT	+++	+++
149	+++	++	NT	+++	+++
169	++	++			+++
173	+++				
174	+++	+++			+++
177	+++				
178	+++	++			+++
179	+++	+++			+++
181	+++	+++			+++
182	+++	++			+++
183	+++	++			+++
185	+++	++			+++
187	+++	++			+++
188	+++	+++			+++
189	+++	++			+++

## ES 2 645 947 T3

Compuesto No.	CSF-1R	c-KIT	Flt3	PDGFR $\beta$	KDR
190	+++	+++			+++
191	+++	+++			+++
192	+++	+++			+++

En el que:  
 +++ = IC<sub>50</sub> menor de 100nM  
 ++ = IC<sub>50</sub> menor de 1uM  
 + = IC<sub>50</sub> menor de 10uM  
 - = IC<sub>50</sub> mayor de 10uM  
 NT = No probado

### Ejemplo 31 - Cribado de enzima adicional

5 Otros ensayos enzimáticos se realizaron en Upstate Biotechnology (Dundee, Reino Unido) en el sistema de ensayo KinaseProfiler™.

10 El protocolo general es el siguiente. Todas las quinasas se prediluyeron a una concentración de trabajo 10x antes de adición en el ensayo. La composición del regulador de dilución para las quinasas es MOPS 20 mM pH 7.0, EDTA 1 mM, 0.1% de  $\beta$ -mercaptoetanol, 0.01% de Brij-35, 5% de glicerol, 1 mg/ml de BSA. Todos los sustratos se disuelven y se diluyen en soluciones madre de trabajo en agua desionizada.

Los detalles específicos para cada quinasas cribada se proporcionan adelante:

#### 15 EphA2 (h)

En un volumen de reacción final de 25  $\mu$ l, se incubaba EphA2 (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, 0.1 mg/ml de poli (Glu, Tyr) 4:1, Mgacetato 10 mM y [ $\gamma$ -33P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inició mediante la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5  $\mu$ l de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se detecta 10  $\mu$ l de la reacción sobre un Filtermat A y se lavaron tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secado y recuento de centelleo.

#### 25 EphA3 (h)

En un volumen de reacción final de 25  $\mu$ l, EphA3 (h) (5-10 mU) se incubaba con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, 0.1 mg/ml de poli(Glu, Tyr) 4:1, MgAcetato 10 mM y [ $\gamma$ -33P-ATP] (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5  $\mu$ l de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se detecta 10  $\mu$ l de la reacción sobre un Filtermat A y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secado y recuento de centelleo.

#### 35 Flt1(h)

En un volumen de reacción final de 25  $\mu$ l, Flt1 (h) (5-10 mU) se incubaba con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, KKKSPGEYVNIEFG 250  $\mu$ M, MgAcetato 10 mM y [ $\gamma$ -33P-ATP] (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5  $\mu$ l de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se detecta 10  $\mu$ l de la reacción sobre un filtermat P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secado y recuento de centelleo.

#### 45 Hck(h)

En un volumen de reacción final de 25  $\mu$ l, Hck (h) (5-10 mU) se incubaba con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, KVEKIGEGTYGVVYK 250  $\mu$ M (péptido de Cdc2), MgAcetato 10 mM y [ $\gamma$ -33P-ATP] (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5  $\mu$ l de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se detecta 10  $\mu$ l de la reacción sobre un filtermat P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secado y recuento de centelleo.

#### 50 Lck(h)

En un volumen de reacción final de 25  $\mu$ l, Lck (h) (5-10 mU) se incubaba con Tris 50 mM pH 7.5, EGTA 0.1 mM, Na3VO4 0.1 mM, KVEKIGEGTYGVVYK 250  $\mu$ M (péptido de Cdc2), MgAcetato 10 mM y [ $\gamma$ -33P-ATP] (actividad

## ES 2 645 947 T3

5 específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5  $\mu$ l de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se detecta 10  $\mu$ l de la reacción sobre un filtermat P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secado y recuento de centelleo.

Ret(h)

10 En un volumen de reacción final de 25  $\mu$ l, Ret (h) (5-10 mU) se incuba con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, KKKSPGEYVNIEFG 250  $\mu$ M, MgAcetato 10 mM y [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP] (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5  $\mu$ l de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se detecta 10  $\mu$ l de la reacción sobre un filtermat P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secado y recuento de centelleo.

15

Los resultados se representan en la Tabla 3 expresados como % de inhibición.

Tabla 3

	Compuesto 77		Compuesto 143		Compuesto 149		Compuesto 114		Compuesto 129		Compuesto 133		Compuesto 147		Compuesto 148		Compuesto 168	
	0.1 $\mu$ M	1 $\mu$ M	0.1 $\mu$ M	1 $\mu$ M	0.1 $\mu$ M	1 $\mu$ M	0.1 $\mu$ M	1 $\mu$ M	0.1 $\mu$ M	1 $\mu$ M	0.1 $\mu$ M	1 $\mu$ M	0.1 $\mu$ M	1 $\mu$ M	0.1 $\mu$ M	1 $\mu$ M	0.1 $\mu$ M	1 $\mu$ M
cSRC(h)	23	74	14	65	69	96	24	80	38	85	1	14	45	87	86	96	53	95
EphA2(h)	87	102	80	99	96	102	96	101	24	93	69	99	97	102	93	102	102	103
EphA3(h)	17	70	0	58	46	94	24	92	18	76	-4	34	44	91	79	99	69	98
EphA8(h)	66	99	30	82	81	103	67	97	42	90	7	64	71	98	81	100	91	102
Flt1(h)	98	100	90	96	56	99	85	99	96	100	92	99	95	100	92	99	91	100
Flt4(h)	98	97	95	99	96	99	92	99	100	100	95	100	100	99	96	99	96	97
Hck(h)	64	95	55	82	94	100	74	102	84	99	23	84	90	100	96	99	96	101
Lck(h)	45	84	24	77	68	95	53	90	73	96	0	16	50	89	95	97	85	98
PTK5(h)	91	99	88	96	95	100	98	100	99	100	80	98	94	100	99	100	100	100
Ret(h)	22	67	8	58	89	96	66	95	19	75	1	36	68	92	89	96	39	95

Ejemplo 32 - Ensayos celulares

Se realizaron ensayos celulares como sigue:

5 Se prepararon células para los ensayos al recolectar células a partir del cultivo, y luego diluirlas en el medio de crecimiento apropiado a entre 40.000 células/mL y 600.000 células/mL, dependiendo de la estirpe celular.

10 Los compuestos que se van a probar se agregaron (10 µL, concentración final 10X) a una placa de 96 pozos de fondo plano. Se agregó la suspensión celular (80 µL por pozo), y una hora después se agregó el factor de crecimiento (M-CSF humano en 20 ng/ml para FNM-60, ratón IL-3 a 5 ng/ml para Baf3-WT). La placa se incubó durante 72 horas a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. Se agregó Alamar Blue (10 µL por pozo) y las placas se devolvieron a la incubadora durante otras 4-8 horas.

15 Las placas luego se leen utilizando un lector de placas de fluorescencia a excitación 544 nm y 590 nm de emisión.

Los resultados se resumen en la Tabla 4

Tabla 4

Compuesto No.	mNFS-60	Baf3-WT
24	+++	-
62	++	-
65	+++	-
77	+++	-
100	+++	-
114	++	-
127	++	-
129	+++	+
133	+++	-
143	+++	+
147	+++	-
148	+++	+
149	++	-
169	+++	+
173	++	-
174	+++	-
177	+	-
178	+++	+
179	+++	+
181	+++	+
182	+++	-
183	+++	+
185	+++	+
187	+++	-
188	+++	-
189	+++	-
190	+++	-
191	+++	+
192	+++	-
+++ = IC <sub>50</sub> menor de 200nM ++ = IC <sub>50</sub> menor de 1µM + = IC <sub>50</sub> menor de 10µM - = IC <sub>50</sub> mayor de 10µM NT = No probado		

20 Ejemplo 33 - Crecimiento del tumor y Metástasis

Se investigaron los efectos de los compuestos 28 y 59 en una estirpe celular de tumor mamario.

25 La estirpe de tumor resistente a neomicina se cultivó en alfa-MEM más un 5% de suero de ternera fetal y penicilina/estreptomicina. Las células se levantaron con EDTA (0.03%) y se contaron en un hematocitómetro para dar una concentración de 1x10<sup>7</sup> células por ml en solución salina regulada con fosfato (PBS) para inyección. Los compuestos 28 y 59 se disolvieron en un vehículo que contenía DMSO:PEG:agua en una relación de 1:9:10. El compuesto 28 se disolvió en 6 mg/ml, mientras que el compuesto 59 se preparó a 4 mg/ml. Los dos compuestos se

administraron dos veces al día como inyecciones intraperitoneales a 60 mg/Kg (Compuesto 28) y 40 mg/Kg (Compuesto 59). Un grupo de control de ratones solo se administró al vehículo.

5 Los tejidos para el análisis de carga tumoral del hígado se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido y se pulverizaron en homogeneizadores de acero inoxidable enfriados a la temperatura del nitrógeno líquido. El ADN genómico se aisló utilizando digestión con proteinasa K, extracción con fenol: cloroformo y precipitación con etanol. La carga tumoral para el hígado se midió utilizando química TaqMan® que incorpora RTQ-PCR (Applied Biosystems, Foster City, CA). El RTQ-PCR detecta el umbral de ciclo (Ct) para el ADN de vimentina (tejido de ratón endógeno) y ADN de neomicina (solo células tumorales). Al comparar estos dos valores de Ct, se calculó una  
10 puntuación para la carga tumoral relativa (RTB) utilizando la siguiente fórmula:

$$RTB = 10000 \times 1/2e^{-\Delta Ct}$$

15 Utilizando esta fórmula, un tejido sin tumor se puntúa cero, mientras que un tejido compuesto enteramente de células tumorales se puntúa 10.000. Se realizó PCR utilizando un termociclador ABI Prism 7000 (Applied Biosystems). Todos los reactivos de PCR se obtuvieron de Applied Biosystems excepto los cebadores directo e inverso de neomicina y vimentina (Geneworks, Australia). Las secuencias de cebadores y sondas utilizadas en ensayos TaqMan® se diseñaron utilizando el software Primer Express versión 2.0 (Applied Biosystems).

20 La carga tumoral reportada en la presencia de compuesto 28 y el compuesto 59 se compara con aquella del vehículo se muestra en la Figura 1.

#### Ejemplo 34 – Modelo de mesotelioma

25 En un modelo de mesotelioma, la estirpe celular de mesotelioma que se derivó originalmente de ratones Balb/C se inyectó en dos grupos de veinte ratones a  $10^6$  células por vía subcutánea por ratón. El vehículo (DMSO:PEG400:agua en una relación de 1:9:10) o 60 mg/kg del compuesto 28 en este vehículo se les dio a cada grupo desde el momento de la inoculación del tumor por i.p. en inyección de 200  $\mu$ l dos veces al día. El experimento se dejó proceder durante 19 días durante los cuales se registró el peso corporal al día. El tamaño del tumor de cada  
30 ratón se midió desde el día 7 hasta el final del experimento. Al final del experimento, se sacrificaron los ratones y se extrajo y pesó el tumor.

La progresión del tamaño del tumor después de la administración del compuesto 28, en comparación con vehículo, se muestra en la Figura 2.

#### 35 Ejemplo 35

Se pueden utilizar estirpes celulares derivadas de tumores humanos, que incluyen cánceres de páncreas, pulmón, ovario, esófago, colon, neuroblastoma, melanoma, mesotelioma y gástricos para verificar la eficacia de las moléculas de inhibidor de quinasa. Los efectos de la elevada actividad de quinasa SRC se han estudiado extensamente in vitro utilizando una variedad de estirpes celulares neoplásicas humanas e in vivo con modelos murinos. Utilizando estos sistemas, se han estudiado los efectos de SRC en la iniciación y progresión del tumor y se ha sugerido una función para c-SRC en casi todos los aspectos de la vida de una célula incluyendo mitogénesis, proliferación, supervivencia, control de adhesión celular y migración. Todos estos procesos están desregulados durante la progresión del cáncer.  
40 La actividad de quinasa SRC elevada se ha encontrado en el carcinoma mamario humano. En un modelo de validación, una estirpe celular de cáncer de mama humano, MDA-MB-231, puede ser inyectada en el ventrículo izquierdo de ratones Balb/C-nu/nu. Un inhibidor de c-SRC, se puede administrar por vía p.o., para examinar el efecto sobre la morbilidad y letalidad, y el efecto sobre la incidencia de metástasis tanto en los huesos como los órganos viscerales. También se pueden evaluar la formación de osteoclastos y la resorción ósea para verificar el efecto sobre  
45 la actividad de los osteoclastos. Una ventaja para el uso de inhibidores de SRC para la terapia del cáncer es que la deficiencia de SRC en ratones parece afectar solo la formación de células de médula sin efectos sobre otros órganos.

Las enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis proporcionan otro uso terapéutico potencial para inhibidores FMS. Experimentalmente, se puede investigar la eficacia de inhibidores FMS en dos modelos de ratón con aterosclerosis. En el primer método, inhibidores o controles de vehículo se dan a ratones transgénicos con apolipoproteína E (apoE-KO) durante 17 semanas alimentados con una dieta de pienso normal. En este modelo, las lesiones tempranas se pueden evaluar mediante análisis histomorfométrico de estrías grasas que contenían células espumosas derivadas de macrófagos con acumulación intracelular de lípidos (AHA TIPO II) o agrupaciones de lípidos extracelulares (AHA tipo III) mientras que las lesiones avanzadas son vistas como lípido extracelular, una núcleo lipídico (AHA tipo IV) y/o una tapa fibrosa (AHA tipo Va-c). Otros parámetros de evaluación incluyen análisis inmunohistoquímico que evalúa células T y de contenidos sw macrófagos, contenidos núcleo lipídico, contenido de colágeno y contenido de  $\alpha$ -actina de músculo liso (ASMA). Otro modelo utiliza ratones deficientes n LDL-R con una dieta alta en colesterol durante 13 semanas para inducir lesiones. Los inhibidores se dan durante 13 semanas  
60 adicionales después de lo cual se utiliza la cuantificación de imágenes asistida por ordenador para determinar el

65

espesor de la pared aórtica, medial y el área de la íntima. Otros parámetros de interés son los macrófagos, lípidos, células musculares lisas (SMC) y áreas positivas a colágeno.

Se ha mostrado que los episodios agudos de rechazo de aloinjerto renal también proporcionan una oportunidad para la intervención terapéutica utilizando un inhibidor de FMS que se puede utilizar como macrófagos que se acumulan en el injerto por el reclutamiento y proliferación local. Se ha documentado en un modelo de ratón en el que los riñones de ratones C57BL/6 se aloinjertaron en ratones Balb/C. Se observó que los anticuerpos anti-fms dados inmediatamente después de la operación mediante inyecciones i.p. diariamente a 50 mg/kg/día reducen los macrófagos que proliferan en un 82%, la acumulación de macrófagos intersticiales en un 53% y los macrófagos glomerulares en un 71%. Los macrófagos se detectaron por tinción con CD68. Más aún, la gravedad del rechazo tubulointersticial se redujo como se muestra por tubulitis disminuida. El grado de tubulitis se definió por la clasificación BANFF 97 de la patología de aloinjerto renal que evaluó cada sección transversal tubular como (1) túbulo normal (2) atrofia tubular (3) tubulitis suave (4) tubulitis moderada y (5) tubulitis severa de acuerdo con el grado de alteración de la membrana basal tubular y el número de infiltración de células mononucleares. Otras medidas incluyen la creatinina sérica más análisis de orina para excreción de proteínas y el recuento de sangre completa para impacto en la médula ósea. Por lo tanto, este modelo es una verificación útil para otros inhibidores de molécula pequeña de FMS, tales como aquellos de la presente invención.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad de las articulaciones poliarticular inflamatorio destructiva, crónica caracterizada por proliferación sinovial pasiva e infiltración subintimal de células inflamatorias. Aunque se reconoce que la etiología queda por esclarecer, generalmente la AR es una enfermedad autoinmunitaria y la artritis es una consecuencia de la pérdida de tolerancia frente a un autoantígeno específico de cartílago. En este contexto, se han establecido modelos animales que evolucionan alrededor de la inducción de la RA por un autoantígeno tal como 1. Artritis inducida por colágeno tipo II (CIA) y 2. una combinación de un antígeno de bacterias gram-ve (LPS) con un panel de 4 anticuerpos monoclonales (mAb). Un tercer modelo de artritis es la artritis inducida por adyuvante (AIA), que se lleva a cabo principalmente en ratas. El mecanismo subyacente de la AFP sigue siendo controvertido. Sin embargo, se mostró que una proteína de choque térmico miobacterial de 65 kD comparte una secuencia nonapéptido en la molécula de la proteína del núcleo de proteoglicanos, y sugiere que AIA es también una enfermedad inducible por el antígeno autógeno.

En AIA, a ratas Lewis de ocho semanas de edad se les da adyuvante completo de Freund (CFA) preparado al suspenderlo como una emulsión de *Mycobacterium butyricum* muertas por calor en parafina líquida a 12 mg/ml. Se puede estimular artritis inducida por CFA mediante inyección de 50 µl de CFA por vía intradérmica en emulsión, ya sea en la almohadilla de la pata o en la base de la cola. Desde el día 7 (inicio de la artritis), las ratas se examinan diariamente para puntuación de artritis clínica en una escala 0-4:0, normal; 1, inflamación mínima; 2, inflamación media; 3, inflamación grave; y 4, grave y no soporta peso. Para cada extremidad, mitad de la pata, muñeca, articulaciones de los dedos, parte media del pie, tobillo y articulaciones de los dedos se puntúan dando una puntuación clínica máxima de 48 por rata. Los animales se sacrificaron en el día 17 y se amputaron las patas traseras y se fijaron en 7.4% de formalina. Después de descalcificación y incorporación en parafina, las extremidades se seccionan en un plano sagital medio, teñido de eosina y hematoxilina y se examinaron microscópicamente para la formación de pannus (cartílago y erosión ósea y destrucción), vascularización (formación de vasos sanguíneos mediante tinción con CD31) e infiltración células mononucleares (T, B y macrófagos).

En CIA, ratones DBA/1 que tienen haplotipo H-2<sup>q</sup> MHC se utilizan ya que son más susceptibles a CIA. En general, se utiliza colágeno heterólogo, ya que es más inmunogénico/artritogénico que el colágeno homólogo tipo II. Los ratones se sensibilizaron con una emulsión que consiste de colágeno bovino tipo II y Adyuvante completo de Freund en una relación 1:1 (concentración final = 2 mg/ml). La emulsión (0.1 ml) se inyecta en la cola de cada ratón aproximadamente 1-2 cm de la base. Debe ser visible un bolo blanquecino debajo de la dermis. Un refuerzo de colágeno de tipo II (200 mg por ratón) se da por vía intraperitoneal en PBS el día 21. Los ratones susceptibles a CIA alta (DBA/1) desarrollan generalmente artritis 4-5 semanas después del cebado inicial. Se puede observar artritis completamente desarrollada que incluye patas rojas e hinchadas, 3-5 días después de la aparición y la artritis inflamatoria activa persiste más de 3-4 semanas. Aunque la inflamación con el tiempo desaparece, el daño en las articulaciones como se ve como la anquilosis es permanente. La evaluación de los síntomas de la CIA es esencialmente similar al modelo de AIA en el que a los signos clínicos se asigna la puntuación clínica (0-4) en base a la gravedad de la enfermedad. También se pueden realizar mediciones histológicas en articulaciones fijadas con formalina para evaluar erosión, infiltrados celulares e hiperplasia.

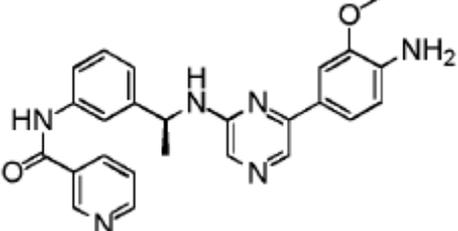
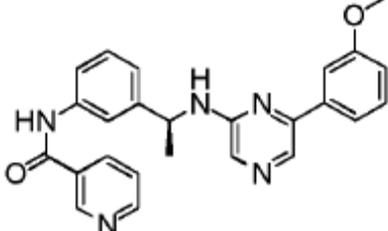
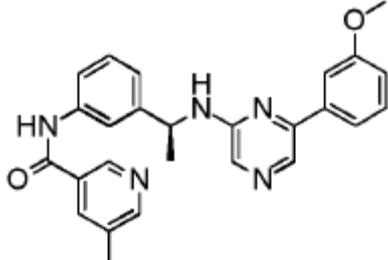
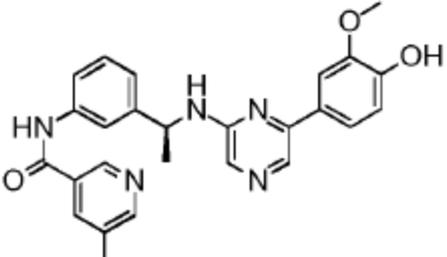
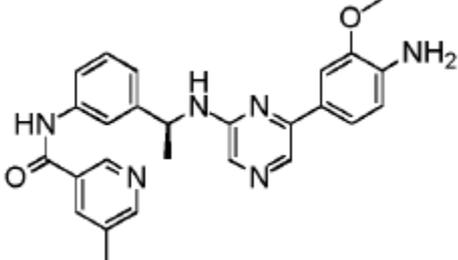
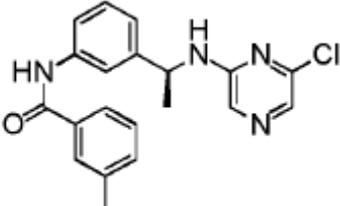
En LPS-mAB la artritis inducida combinada, una artritis severa y coherente puede ser inducida en ratones por una combinación de cóctel de LPS y mAB que reconoce epítomos individuales agrupados dentro de un fragmento de péptido de 83 aminoácidos situado dentro de la región CB11 de colágeno tipo II. Este modelo fue desarrollado en base a la hipótesis de que la toxina(s) bacteriana absorbida a través del tracto GI desempeña una función sinérgica y patológica con niveles sub-artritogénicos de autoanticuerpos al colágeno tipo II en el desencadenamiento de la AR. Las ventajas de este modelo son: 1. artritis sincronizada (100%) se induce rápidamente dentro de los 7 días 2. una variedad de cepas de ratón se puede utilizar como la administración de cóctel mAB de colágeno anti-tipo II que no pasa por el requisito para la generación de la cantidad de autoanticuerpos al colágeno de tipo II por lo tanto la artritis

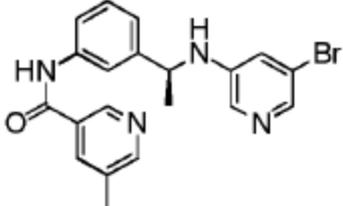
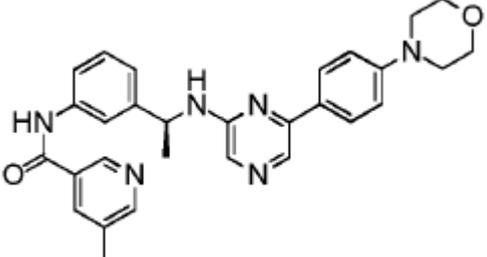
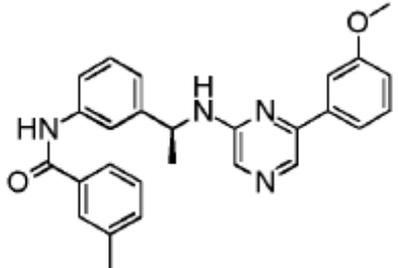
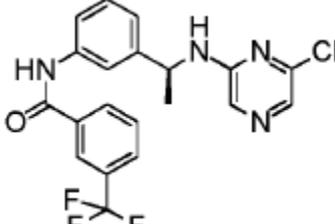
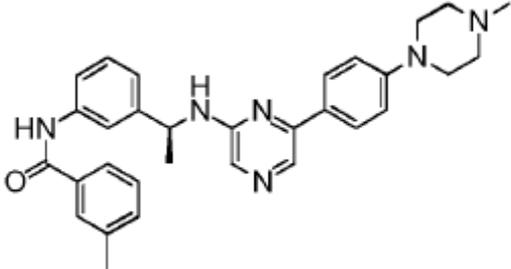
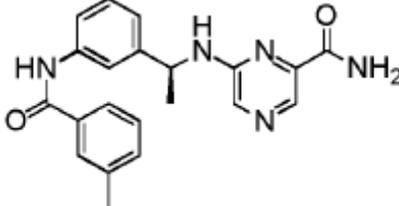
puede ser inducida en ratones que no poseen haplotipos CIA susceptibles a MHC y 3. facilidad de administración de mAB y LPS por cualquiera de las rutas i.v. e i.p.

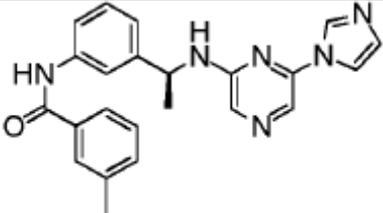
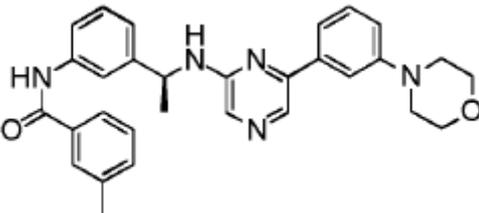
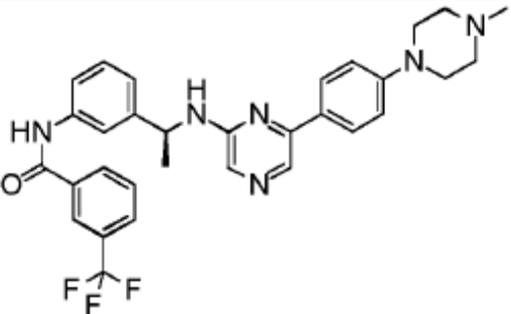
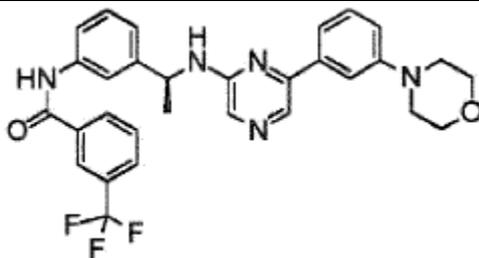
- 5 Las enfermedades inflamatorias del intestino (IBD) que incluyen enfermedad de Crohn (CD) y colitis ulcerosa (UC) representan un grupo de trastornos crónicos caracterizados por la inflamación del tracto gastrointestinal. CD puede afectar cualquier parte del tracto digestivo, mientras que UC solo afecta el colon y el recto. UC provoca inflamación y úlceras, por lo general en el colon sigmoide y el recto. Los infiltrados celulares son citoquinas complejas y pro-inflamatorias evidentes en CD y UC.
- 10 Un modelo experimental de UC se establece en ratones Balb/C mediante la administración de sulfato de dextrano sodio (3% de DSS) aislado a partir de *Leuconostoc* spp. en el agua potable. El experimento tiene un curso temporal relativamente corto (8 días) y los parámetros para la evaluación de la colitis incluyen pérdida de peso corporal, consistencia de heces, hemorragia rectal, acortamiento de la longitud del colon, daño de cripta y análisis de citoquinas de los anillos de colon.
- 15 En CD, los ratones Balb/c se sensibilizaron en el día 0 con 2 x 50 µl de 5 mg/ml de dinitrofluobenzene (DNFB) por vía epicutánea en el abdomen y los pies se afeitan en dos días consecutivos. El DNFB normalmente se solubiliza en acetona: aceite de oliva (4:1). En el día 5, los ratones se inoculan por vía intracolónica con 50 µl de ácido dinitrobenzénico sulfónico (DNS) a 6 mg/ml en 10% de etanol. Los ratones se sacrifican en el día 8. Los parámetros para medir incluyen supresión de número total de células de sangre y tipos de células, proteasa de mastocitos de mucosa 1 (MMCP-1) en suero, el nivel de TNFα en homogeneizado de colon, consistencia de heces, permeabilidad vascular y número de parches de colon. Número de neutrófilos y mastocitos que son indicativos de daño del colon y afluencia celular también serán evaluados mediante exámenes histológicos y microscópicos.
- 20 A lo largo de esta especificación la palabra “comprende”, o variaciones tales como “comprenden” o “que comprende”, se entenderán que implican la inclusión de un elemento, número entero o etapa indicada, o grupo de elementos, enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas.
- 25 Cualquier discusión de documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que ha sido incluida en la presente especificación es solo con el propósito de proporcionar un contexto para la presente invención. No es para ser tomado como una admisión de que cualquiera o todos estos asuntos forman parte de la base de la técnica anterior o eran del conocimiento general común en el campo relevante para la presente invención tal como existía en Australia o en otro lugar antes de la fecha de prioridad de cada reivindicación de esta solicitud.
- 30
- 35

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

Número de compuesto	Estructura
7	
13	
24	
28	
29	
59	

Número de compuesto	Estructura
62	
65	
100	
114	
129	
133	

Número de compuesto	Estructura
143	
147	
148	
149	

y sales de los mismos.

- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
3. Un implante que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
- 10 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad asociada a quinasa, en el que la enfermedad asociada a quinasa se selecciona del grupo que consiste de enfermedades inmunológicas e inflamatorias; enfermedades hiperproliferativas; enfermedades renales y del riñón; enfermedades de remodelación ósea; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares.
- 15 5. El compuesto o composición farmacéutica para uso como se reivindica en la reivindicación 4, en la que la enfermedad asociada a quinasa es una enfermedad hiperproliferativa seleccionada de cáncer y una enfermedad que implica neo-angiogénesis.
- 20 6. El compuesto o composición farmacéutica para uso como se reivindica en la reivindicación 4, en la que la enfermedad asociada a quinasa es una enfermedad vascular.
- 25 7. El compuesto o composición farmacéutica para uso como se reivindica en la reivindicación 6, en la que la enfermedad vascular se selecciona de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, hipertrofia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, trastornos trombóticos, apoplejía, fenómeno de Raynaud, síndrome de POEMS, angina, isquemia, migraña, enfermedad arterial periférica, falla cardíaca, reestenosis, aterosclerosis, hipertrofia

ventricular izquierda, infarto del miocardio, enfermedades isquémicas del corazón, hipertensión arterial renal, hepática y cerebral, y pulmonar.

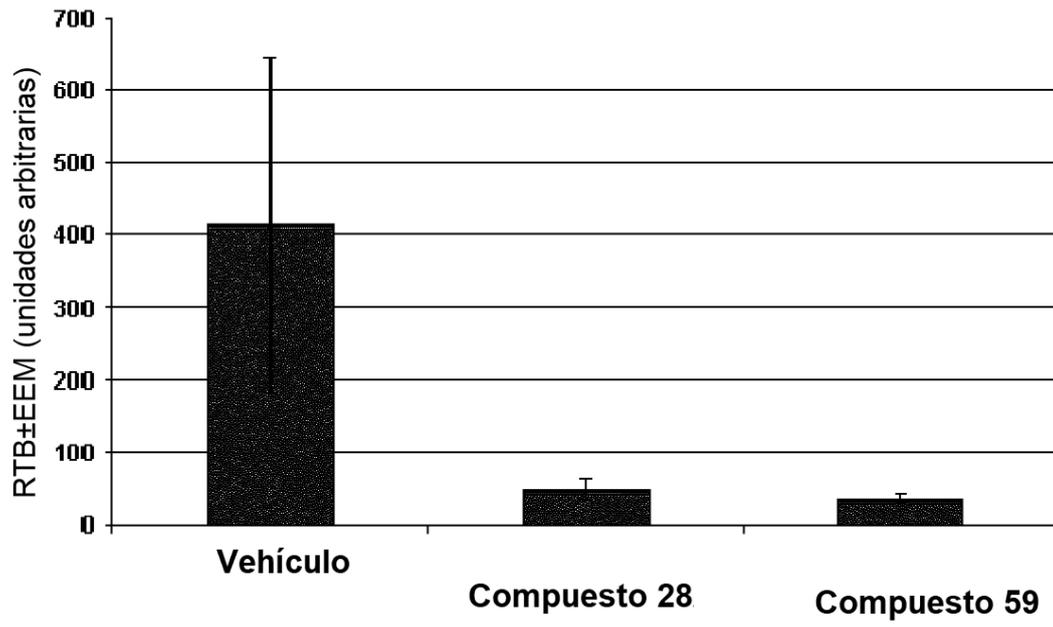


Figura 1.

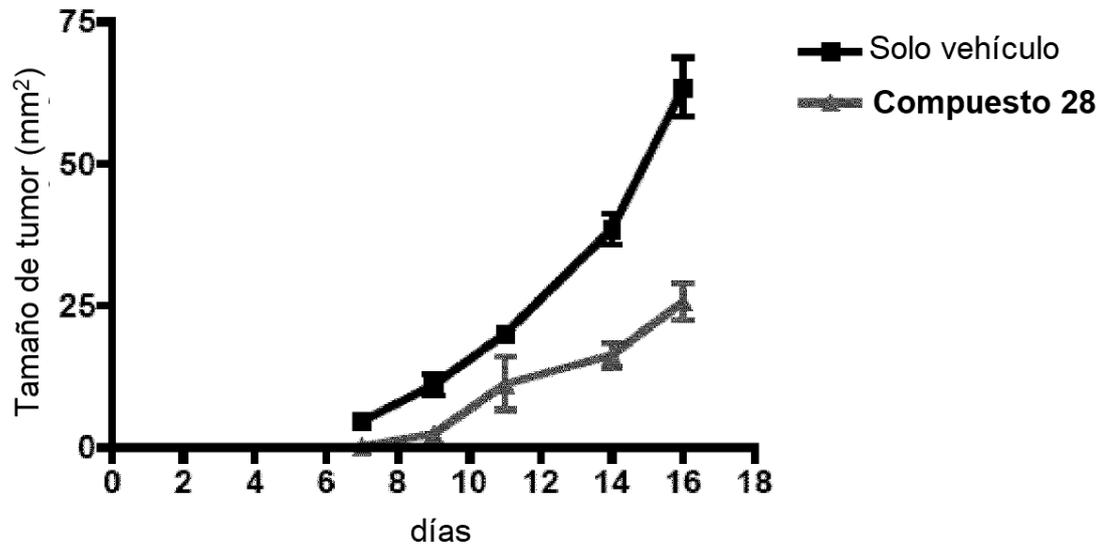


Figura 2