

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 797**

51 Int. Cl.:

C07D 471/22 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2015 PCT/EP2015/057401**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015 WO15150557**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2015 E 15713523 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 3126365**

54 Título: **Derivados de piridina macrocíclicos**

30 Prioridad:

03.04.2014 EP 14163442
05.09.2014 EP 14183823

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.04.2018

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

DIELS, GASTON, STANISLAS, MARCELLA;
SCHOENTJES, BRUNO;
VERSELE, MATTHIAS, LUC, AIMÉ;
BERTHELOT, DIDIER, JEAN-CLAUDE;
WILLEMS, MARC;
VIELLEVOYE, MARCEL;
SOMMEN, FRANÇOIS, MARIA;
WROBLOWSKI, BERTHOLD y
MEERPOEL, LIEVEN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 665 797 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridina macrocíclicos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de piridina macrocíclicos sustituidos que tienen actividad inhibidora de EF2K y opcionalmente también actividad inhibidora de Vps34. La invención se refiere además a procesos para preparar tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como principio activo, así como también al uso de dichos compuestos como un medicamento.

Antecedentes de la invención

10 En todos los tipos de células eucariotas, la elongación de proteínas es una etapa crítica y energéticamente costosa en la síntesis de nuevas proteínas. Por tanto, la tasa de elongación de proteínas se regula estrictamente para coordinar la disponibilidad de recursos (energía, aminoácidos) con la demanda de proteínas recién sintetizadas. El factor de elongación 2 eucariota (EF2) es esencial para la elongación de proteínas: su afinidad por el ribosoma, y por tanto la tasa de elongación de proteínas, se controla por su estado de fosforilación. La fosforilación de eEF2 en la treonina 56 por la cinasa del factor de elongación 2 (EF2K o eEF2K) disminuye la afinidad de EF2 por el ribosoma, y reduce las tasas de elongación de proteínas (Browne et al., *Eur J Biochem.* 2002, 269(22):5360-5368). Esta regulación es crítica en diversas formas de estrés celular, tales como limitación de nutrientes e hipoxia, o condiciones de aumento del gasto energético, tales como ejercicio muscular. Además, la regulación subcelular local de la fosforilación de EF2 por EF2K en los conos de crecimiento nerviosos o en la sinapsis garantiza la traducción preferente de determinados factores de crecimiento nerviosos y neurotransmisores. La desregulación de la fosforilación de EF2 (Thr56) se ha asociado con varias patologías devastadoras, incluyendo cáncer y depresión. Las células tumorales experimentan a menudo diversas formas de estrés (hipoxia, privación de nutrientes), y por tanto activan la actividad de eEF2K para equilibrar las tasas de elongación de proteínas con la demanda elevada de síntesis de proteínas de novo. De hecho, EF2 está altamente fosforilado en tejido tumoral en comparación con tejido normal como respuesta adaptativa a la limitación de nutrientes (Leprivier et al., *Cell* 2013, 153(5):1064-1079). Se piensa que la desregulación de este control mediante la inhibición de eEF2K aumenta de manera letal el gasto de energía en las células tumorales, y representa una estrategia antitumoral mediante la inducción de crisis metabólicas (Hait et al., *Clin Cancer Res.* 2006, 12:1961-1965; Jin et al., *J Cell Sci.* 2007, 120(3):379-83; Leprivier et al., *Cell* 2013, 153(5):1064-1079). El aumento de la traducción local de proteínas sinápticas tales como BDNF (factor neurotrófico derivado de cerebro) desempeña un papel crítico en la actividad antidepresiva de acción rápida de antagonistas de NMDA (ácido N-metil-D-aspartico) (tales como ketamina); se piensa que niveles de fosforilación de EF2 reducidos son críticos para permitir la traducción de BDNF, y por tanto, se ha propuesto la inhibición de EF2K como terapia antidepresiva de acción rápida (Kavalali et al., *Am J Psychiatry* 2012, 169(11):1150-1156).

De manera congruente con su papel en hipoxia e inanición, EF2K se activa mediante fosforilación directa por AMPK, mientras que EF2K se regula mediante fosforilación inhibidora por cinasas de ciclo celular y crecimiento, tales como S6K y CDK2. Además, EF2K es una cinasa dependiente de Ca^{2+} /calmodulina; esta regulación puede ser clave para la regulación sináptica de EF2K. (Browne et al., *Eur J Biochem.* 2002, 269(22):5360-5368).

EF2K es una cinasa atípica: la secuencia primaria de su dominio catalítico sólo está remotamente relacionada con la de las cinasas canónicas, tales como las serina/treonina cinasas, tirosina cinasas, o lípido cinasas. Los compuestos con actividad inhibidora de EF2K, pueden prevenir la fosforilación inducida por estrés de eEF2 en células y en tumores xenoinjertados en ratones.

Además, para la regulación estricta de la síntesis de proteínas con estrés celular tal como se describió anteriormente, muchos tipos de células utilizan la autofagia como un mecanismo de recirculación para hacer frente a una baja disponibilidad de nutrientes, hipoxia y otras formas de estrés celular. La autofagia es un proceso catabólico, en el que el contenido citosólico, incluyendo proteínas, agregados de proteínas y orgánulos completos, se envuelven en vesículas (autofagosomas) que se fusionan con lisosomas para permitir la degradación de macromoléculas para recuperar elementos estructurales (aminoácidos, ácidos grasos, nucleótidos) y energía (Hait et al., *Clin Cancer Res.* 2006, 12:1961-1965). La doble membrana de los autofagosomas consiste crucialmente en (3)-fosfato de fosfatidilinositol [PI(3)P], el producto de la clase III de PI3K, Vps34 (también denominado PIK3C3). Vps34, y la proteína adaptadora, Beclin1, son ambos esenciales para la autofagia en células de mamífero (Amaravadi et al., *Clin Cancer Res.* 2011, 17:654-666). La autofagia está regulada por incremento en tumores, y la inhibición de la autofagia utilizando el agente lisosomotrópico, cloroquina (que inhibe la fusión de lisosomas a autofagosomas), o enfoques de ARNi pueden alterar la tumorigénesis. Además, se ha mostrado que la inhibición de la autofagia sensibiliza tumores frente a agentes quimioterápicos, radiación, inhibidores de proteasoma, e inhibidores de cinasas (tales como las tirosina cinasas receptoras de EGFR, clase I de PI3K, mTOR y Akt) (Amaravadi et al., *Clin Cancer Res.* 2011, 17:654-666). La utilidad clínica de cloroquina en el tratamiento de pacientes con malaria, artritis reumatoide, lupus y VIH sugiere una posible utilidad de inhibidores de autofagia también para esas patologías (Ben-Zvi et al., *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012, 42(2):145-53).

La inhibición de la clase III de PI3K, Vps34, puede inhibir la autofagia en células cancerosas con estrés. Además, se ha encontrado que las células cancerosas, parcialmente deficientes en autofagia mediante el silenciamiento de beclina, son especialmente sensibles a la inhibición de Vps34, lo que sugiere que los tumores deficientes en autofagia (por ejemplo, debido a la delección monoalélica de beclina1, como se ha encontrado frecuentemente en cáncer de mama, ovarios y próstata, u otras lesiones genéticas (Maiuri et al., *Cell Death Differ.* 2009, 16(1):87-93)) pueden ser más susceptibles a la inhibición de Vps34.

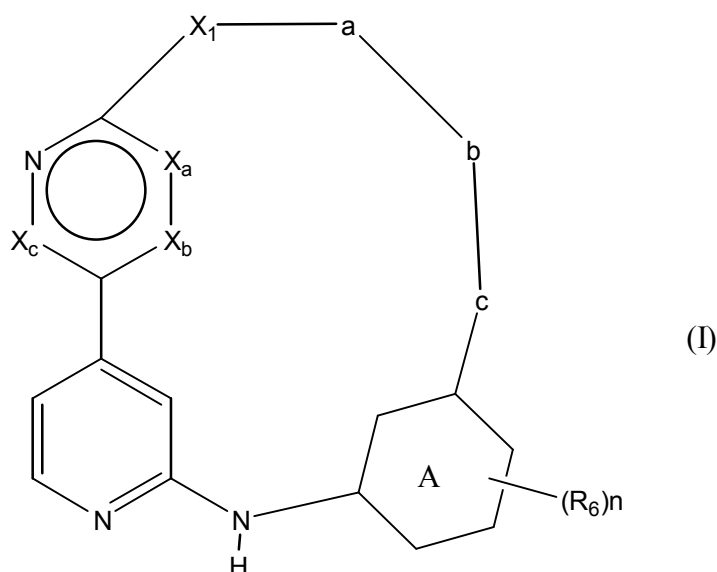
El documento WO 2009/112439 describe 4-aril-2-anilino-pirimidinas como inhibidores de cinasa PLK.

Existe una gran necesidad de compuestos novedosos que tengan actividad inhibidora de EF2K y opcionalmente que también tengan actividad inhibidora de Vps34, abriendo así nuevas vías para el tratamiento del cáncer. Un objeto de la presente invención es superar o mejorar al menos una de las desventajas de la técnica anterior o proporcionar una alternativa útil. Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar dichos compuestos novedosos.

Compendio de la invención

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora de EF2K y, opcionalmente, también tienen actividad inhibidora de Vps34. Los compuestos de acuerdo con la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos pueden ser útiles para tratar o prevenir, en particular tratar, enfermedades tales como cáncer, depresión y trastornos de la memoria y el aprendizaje. En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención y las composiciones farmacéuticas de estos pueden ser útiles en el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica o un tumor sólido. En una realización específica, dicho tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en glioblastoma, meduloblastoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovarios y cáncer colorrectal, y similares.

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



tautómeros y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en la que

X_a , X_b y X_c cada uno de forma independiente representa CH o N;

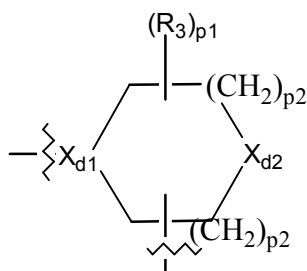
$-X_1-$ representa $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e-$ alcanodiil $C_{1-4}-(SO_2)_{p3}-$ o

$-(CH_2)_s-O-X_e-$ alcanodiil $C_{1-4}-(SO_2)_{p3}-$; en el que cada uno de dichos restos alcanodiilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con hidroxilo o hidroxialquilo C_{1-4} ;

$-X_e-$ representa $-C(R_2)_2-$ o $-C(=O)-$;

a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ o $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$ o $-C(=O)-NR_4-C(R_{5b})_2-$;

b representa



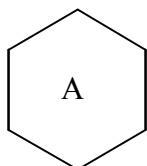
anillo con puente seleccionado de 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonilo;

X_{d1} representa CH o N;

5 X_{d2} representa CH_2 o NH :

con la condición de que al menos uno de X_{d1} y X_{d2} representa nitrógeno:

c representa un enlace, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR_{5a}-$, $-SO_2-$, o $-SO-$;



el anillo representa fenilo o piridilo;

10 R₁ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -SO₂-R₉, R₁₁, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, -C(=O)-R₁₁, o -C(=O)-alquil C₁₋₄-R₁₁;

cada R₂ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, carboxilo, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄ en el que alquilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con alquiloxilo C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquil C₁₋₄) en el que alquilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con alquiloxilo C₁₋₄, o -C(=O)-N(alquil C₁₋₄)₂ en el que cada alquilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con alquiloxilo C₁₋₄;

o R₁ y uno R₂ se toman juntos para formar alcanodiilo C₁₋₄ o alquendiilo C₂₋₄, estando cada uno de dicho alcanodiilo C₁₋₄ y alquendiilo C₂₋₄ sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N₃, hidroalquilo C₁₋₄, -NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NH-SO₂-NR₇R₈, -C(=O)-NR₇R₈, o -NH-C(=O)-NR₇R₈;

o R₁ y R₁₂ se toman juntos para formar alcanodiilo C₁₋₄ o alquendiilo C₂₋₄, estando cada uno de dicho alcanodiilo C₁₋₄ y alquendiilo C₂₋₄ sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N₃, hidroxialquilo C₁₋₄, -NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NH-SO₂-NR₇R₈, -C(=O)-NR₇R₈, o -NH-C(=O)-NR₇R₈;

25 cada R₃ representa independentemente hidrógeno; oxo; hidroxilo; carboxilo; -NR_{3a}R_{3b}; -C(=O)-NR_{3a}R_{3b}; hidroalquilo C₁₋₄; haloalquilo C₁₋₄; -(C=O)-alquilo C₁₋₄;

-C(=O)-O-alquilo C₁₋₄ en el que dicho alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido opcionalmente con fenilo;

alquilo C₁₋₄ substituído opcionalmente com ciano, carboxilo, alquioxilo C₁₋₄,

30 -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄, -O-C(=O)-alquilo C₁₋₄, -NR_{3e}R_{3f}, -C(=O)-NR_{3e}R_{3f}, -SO₂-NR_{3e}R_{3f}, Q, -C(=O)-Q, o -SO₂-Q; hidroxi-alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄-hidroxialquilo C₁₋₄; hidroxi-alquilo C₁₋₄-hidroxialquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₄, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄, -O-C(=O)-alquilo C₁₋₄, -NR_{3e}R_{3f}, -C(=O)-NR_{3e}R_{3f}, -SO₂-NR_{3e}R_{3f}, R₁₀, -C(=O)-R₁₀, o -SO₂-R₁₀; o

dos sustituyentes R_3 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar

alcanodiilo C₂₋₅ o $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

35 cada R_{3a} y R_{3b} representa independientemente hidrógeno; -(C=O)-alquilo C₁₋₄; -SO₂-NR_{3c}R_{3d}; o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con alquiloxilo C₁₋₄; o

R_{3a} y R_{3b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo, o haloalquilo C_{1-4} ;

- 5 cada R_{3c} y R_{3d} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o $-(C=O)$ -alquilo C_{1-4} ; o

R_{3c} y R_{3d} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo, o haloalquilo C_{1-4} ;

- 10 cada R_{3e} y R_{3f} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con alquioxilo C_{1-4} , $-(C=O)$ -alquilo C_{1-4} , o $-SO_2-NR_{3c}R_{3d}$;

R_4 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ;

cada R_{5a} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

dos sustituyentes R_{5a} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar

- 15 alcanodiilo C_{2-5} o $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p$;

$R_{5a'}$ representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada R_{5b} representa independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con $NR_{5b1}R_{5b2}$; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} ; hidroxialquilo C_{1-4} ; hidroxilo; cicloalquilo C_{3-6} ; o fenilo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo o alquioxilo C_{1-4} ; o

- 20 dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar

alcanodiilo C_{2-5} o $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p$;

R_{5b1} y R_{5b2} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con

alquioxilo C_{1-4} , $-(C=O)$ -alquilo C_{1-4} , o $-SO_2-NR_{5b3}R_{5b4}$;

R_{5b3} y R_{5b4} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o $-(C=O)$ -alquilo C_{1-4} ; o

- 25 R_{5b3} y R_{5b4} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo, o haloalquilo C_{1-4} ;

- 30 cada R_6 representa independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alqueno C_{2-4} ,

$-NR_{6a}R_{6b}$, o $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

cada R_{6a} y R_{6b} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada R_7 y R_8 representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , o

cicloalquilo C_{3-6} ; o

- 35 R_7 y R_8 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo, o haloalquilo C_{1-4} ;

R_9 representa alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , o cicloalquilo C_{3-6} ;

- 40 cada R_{10} representa independientemente un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo o haloalquilo C_{1-4} ;

- 45 cada R_{11} representa independientemente cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, o un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico

sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, o haloalquilo C₁₋₄;

cada R₁₂ representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

5 Q representa un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o SO₂, estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo o haloalquilo C₁₋₄;

n representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

m representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

p representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

10 p₁ representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

cada p₂ representa independientemente un número entero con un valor de 0, 1 ó 2;

r representa un número entero con un valor de 0, 1 ó 2;

cada p₃ representa independientemente un número entero con un valor de 0 ó 1;

cada s representa independientemente un número entero con un valor de 0, 1 ó 2;

15 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

La presente invención también se refiere a métodos para preparar compuestos de la presente invención y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

Se encontró que los compuestos de la presente invención tenían actividad inhibidora de EF2K y opcionalmente también tenían actividad inhibidora de Vps34. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, de enfermedades tales como cáncer, depresión, neuroplasticidad (plasticidad sináptica y plasticidad no sináptica), y trastornos del aprendizaje y la memoria; en particular enfermedades tales como cáncer, depresión, y trastornos del aprendizaje y la memoria. En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención y las composiciones farmacéuticas de estos pueden ser útiles en el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica o un tumor sólido. En una realización específica, dicho tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en glioblastoma, meduloblastoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovarios y cáncer colorrectal, y similares.

En vista de la farmacología anteriormente mencionada de los compuestos de fórmula (I) y sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, se deduce que pueden ser adecuados para su uso como medicamento.

30 En particular los compuestos de fórmula (I) y sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, pueden ser adecuados en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, de cáncer.

La presente invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) y sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para la producción de un medicamento para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de enfermedades tales como cáncer, depresión, neuroplasticidad (plasticidad sináptica y plasticidad no sináptica), y trastornos del aprendizaje y la memoria; en particular enfermedades tales como cáncer, depresión, y trastornos del aprendizaje y la memoria.

La presente invención se describirá ahora más detalladamente. En los siguientes fragmentos, se definen más detalladamente diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto definido de esta forma puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

Descripción detallada

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos utilizados se deben interpretar de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que el contexto indique lo contrario.

45 Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos químicamente estables. Se pretende que la expresión "compuesto estable" indique un compuesto que es lo suficientemente robusto para superar el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y la formulación para dar un agente terapéutico.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en cualquier fórmula (por ejemplo, la fórmula (I)), su definición en cada aparición es independiente de su definición en todas las demás apariciones.

Siempre que un radical o grupo se define como "sustituido opcionalmente" en la presente invención, esto significa que dicho radical o grupo está sin sustituir o sustituido.

- 5 Las líneas dibujadas que van desde los sustituyentes hasta el interior de los sistemas de anillo indican que el enlace se puede unir a cualquiera de los átomos de anillo adecuados.

Siempre que se utiliza el término "sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes" en la presente invención, se pretende que indique que desde 1 hasta 4 hidrógenos, en particular desde 1 hasta 3 hidrógenos, preferiblemente 1 ó 2 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que utiliza "sustituido" se rempazan por una selección a partir del grupo indicado, con la condición de que no se supera la valencia normal, y de que la sustitución da como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que es lo suficientemente robusto como para superar el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación para dar un agente terapéutico.

Siempre que se utiliza el término "sustituido con" sin ninguna indicación del número de sustituyentes en la presente invención, se pretende, a menos que se indique lo contrario o quede claro a partir del contexto, que indique que un 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que utiliza "sustituido" se reemplaza por un sustituyente del grupo indicado, con la condición de que la sustitución da como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que es lo suficientemente robusto como para superar el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación para dar un agente terapéutico. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₄ sustituido con ciano" significa un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un ciano. "Alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con ciano" significa alquilo C₁₋₄ no sustituido o alquilo C₁₋₄ sustituido con un ciano.

El sufijo "C_{x-y}" (donde x e y son números enteros), como se utiliza en el presente documento, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Por tanto, un grupo alquilo C₁₋₄ contiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo C₃₋₆ contiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, un grupo alquiloxilo C₁₋₄ contiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono, y así sucesivamente.

El término "halo", como un grupo o parte de un grupo, es genérico para fluoro, cloro, bromo, yodo, a menos que se indique lo contrario o que sea obvio por el contexto.

La expresión "alquilo C₁₋₄", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en la que n es un número comprendido entre 1 y 4. Los grupos alquilo C₁₋₄ comprenden desde 1 hasta 4 átomos de carbono, preferentemente desde 1 hasta 3 átomos de carbono, más preferentemente desde 1 hasta 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo C₁₋₄ pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos tal como se indica en la presente. Cuando se utiliza en la presente un subíndice después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo mencionado puede contener.

Alquilo C₁₋₄ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 4 átomos de carbono y, por lo tanto, incluye metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metiletilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, *n*-butilo, isobutilo y *tert*-butilo) y similares.

El término "alquiloxilo C₁₋₄" como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la fórmula -OR^c en la que R^c es alquilo C₁₋₄. Los ejemplos no limitantes de alquiloxilo C₁₋₄ adecuado incluyen metiloxilo (también metoxilo), etiloxilo (también etoxilo), propiloxilo, isopropiloxilo, butiloxilo, isobutiloxilo, *sec*-butiloxilo y *tert*-butiloxilo.

La expresión "cicloalquilo C₃₋₆", sola o combinada, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo C₃₋₆ adecuado incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "hidroxialquilo C₁₋₄" tal como se utiliza en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ tal como se define en la presente en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo hidroxilo. Por tanto, el término "hidroxialquilo C₁₋₄" incluye monohidroxialquilo C₁₋₄ y también polihidroxialquilo C₁₋₄. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un grupo hidroxilo, de modo que el hidroxialquilo C₁₋₄ puede tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.

En una realización particular "hidroxialquilo C₁₋₄" está limitado a monohidroxialquilo C₁₋₄.

El término "hidroxialquiloxilo C₁₋₄" tal como se utiliza en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidroxialquil C₁₋₄-O- en el que "hidroxialquilo C₁₋₄" es tal como se definió anteriormente.

El término "hidroxialquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄" tal como se utiliza en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidroxialquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ en el que "hidroxialquilo C₁₋₄" y "alquilo C₁₋₄" son tal como se definieron anteriormente.

El término "alquiloxi C₁₋₄-hidroxialquilo C₁₋₄" tal como se utiliza en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquil C₁₋₄-O-hidroxialquilo C₁₋₄ en el que "hidroxialquilo C₁₋₄" y "alquilo C₁₋₄" son tal como se definieron anteriormente.

5 El término "hidroxialquilo C₁₋₄-hidroxialquilo C₁₋₄" tal como se utiliza en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidroxialquil C₁₋₄-O-hidroxialquilo C₁₋₄ grupo en el que "hidroxialquilo C₁₋₄" es tal como se definió anteriormente.

10 El término "haloalquilo C₁₋₄" tal como se utiliza en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ tal como se define en la presente en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza por un halógeno. Por tanto, el término "haloalquilo C₁₋₄" incluye monohaloalquilo C₁₋₄ y también polihaloalquilo C₁₋₄. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un halógeno, de modo que el haloalquilo C₁₋₄ puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

El término "cianoalquilo C₁₋₄" tal como se utiliza en la presente se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ tal como se define en la presente que está sustituido con un grupo ciano.

15 El término "alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄" tal como se utiliza en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ en el que alquilo C₁₋₄ es tal como se define en la presente. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxietilo, etoxietilo, propoximetilo, butoxipropilo, y similares.

20 El término "haloalquilo C₁₋₄" tal como se utiliza en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ tal como se define en la presente en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza por un halógeno. Por tanto, el término "haloalquilo C₁₋₄" incluye monohaloalquilo C₁₋₄ y también polihaloalquilo C₁₋₄. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un halógeno, de modo que el haloalquilo C₁₋₄ puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Ejemplos de tales grupos incluyen 1-fluoroetiloxilo, 2-fluoroetiloxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo y similares.

25 El término "haloalquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄" tal como se utiliza en la presente como grupo o parte de un grupo significa alquilo C₁₋₄ sustituido con un haloalquilo C₁₋₄. Por tanto, el término "haloalquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo haloalquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ en el que haloalquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ son tal como se definieron anteriormente. Ejemplos de tales grupos incluyen 1-fluoroetiloximetilo, 2-fluoroetiloximetilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-etilo y similares.

30 El término "alqueno C₂₋₄" tal como se utiliza en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene desde 2 hasta 4 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono-carbono tal como, sin carácter limitante, etenilo, propenilo, butenilo, y similares.

El término "alquino C₂₋₄" tal como se utiliza en la presente como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene desde 2 hasta 4 átomos de carbono y que contiene un triple enlace carbono-carbono.

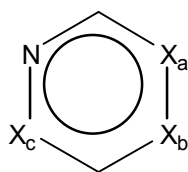
35 Ejemplos de anillos heterocíclicos monocíclicos saturados de 4 a 7 miembros que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados de N, O o SO₂ (por ejemplo, en la definición de R₁₀), incluyen, sin carácter limitante, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, y similares.

40 Los anillos heterocíclicos monocíclicos de 4 a 7 miembros que contienen hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o SO₂ (por ejemplo en la definición de R₁₁), incluyen sistemas de anillos tanto aromáticos como no aromáticos. Esto incluye sistemas de anillos heterocíclicos insaturados, parcialmente saturados y saturados. Los ejemplos incluyen, sin carácter limitante, piridinilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, y similares.

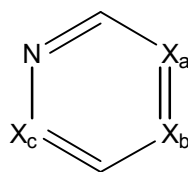
45 El término "alcanodiilo C₁₋₄" como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados bivalentes de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno o metanodiilo, etan-1,2-diilo, etan-1,1-diilo o etilideno, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo, butan-1,4-diilo, y similares.

El término "alcanodiilo C₂₋₅" como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados bivalentes de cadena lineal o ramificada que tienen desde 2 hasta 5 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etan-1,2-diilo, etan-1,1-diilo o etilideno, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo, butan-1,4-diilo, pentan-1,5-diilo, pentan-1,1-diilo, 2-metilbutan-1,4-diilo, y similares.

50 El término "alquendiilo C₂₋₄" como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados bivalentes de cadena lineal o ramificada que tienen desde 2 hasta 4 átomos de carbono y que tienen un doble enlace tales como 1,2-etenodiilo, 1,3-propenodiilo, 1,4-butenodiilo, y similares.



es una representación alternativa para



Los enlaces mediante los cuales, por ejemplo, el anillo b se une al resto de la molécula se indican como:



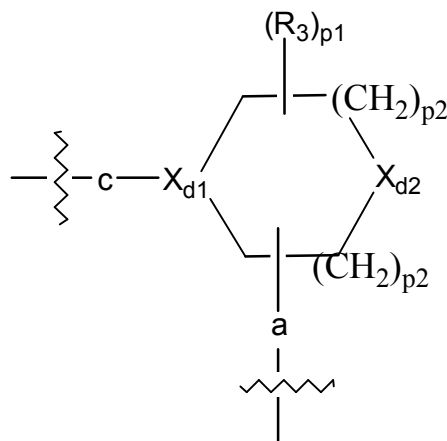
- 5 Siempre que el anillo b está sustituido con uno o dos sustituyentes R_3 , esos sustituyentes R_3 pueden remplazar a cualquier átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono o nitrógeno en el anillo b, incluyendo átomos en el puente, incluyendo grupos NH y CH en la definición de X_{d2} , e incluyendo grupos CH en la definición de X_{d1} . Cuando están presentes dos sustituyentes R_3 , estos pueden estar presentes en el mismo átomo o en átomos diferentes. Por ejemplo, cuando X_{d2} representa NH, entonces el sustituyente R_3 puede estar presente en dicho átomo de nitrógeno siempre que sea posible. En dicho caso, X_{d2} representa NR_3 . O por ejemplo, cuando X_{d1} o X_{d2} representan un átomo de carbono, entonces el sustituyente R_3 puede estar presente en dicho átomo de carbono. En dicho caso, X_{d1} puede representar CR_3 y X_{d2} puede representar CHR_3 o $C(R_3)_2$. O por ejemplo, cuando p2 es distinto de 0, el sustituyente R_3 puede estar presente en cualquiera de los átomos de carbono representados por $(CH_2)_{p2}$.
- 10

- A menos que se indique lo contrario o quede claro a partir del contexto, el anillo b puede unirse a una variable "a" mediante remplazo de un átomo de hidrógeno en cualquier átomo de carbono o nitrógeno en el anillo b, incluyendo átomos de carbono y nitrógeno en la definición de X_{d2} .
- 15

En una realización particular, en el "sustituyente b", el grupo de unión con el "sustituyente a" está presente en X_{d2} o está presente en un átomo de carbono en la posición alfa de X_{d2} .

En una realización particular, en el "sustituyente b", el grupo de unión con el "sustituyente a" está presente en X_{d2} .

En la presente invención, el anillo b está unido al resto de la molécula de la siguiente manera:

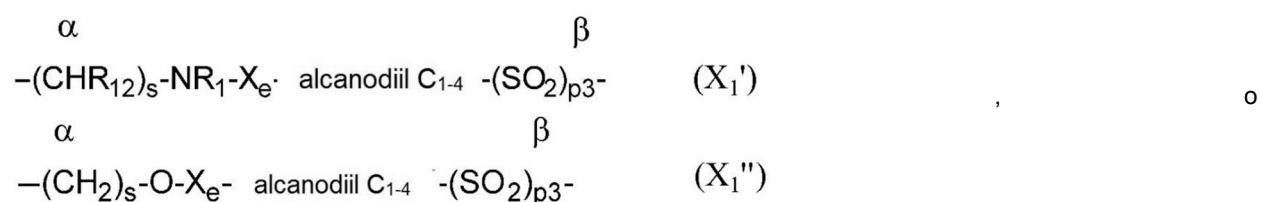


- 20 En la presente invención, el grupo de unión a (-a-) está unido al resto de la molécula tal como se representa a continuación:

$-X_1-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-b-$; $-X_1-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-b-$; $-X_1-C(=O)-NR_4-C(R_{5b})_2-b-$.

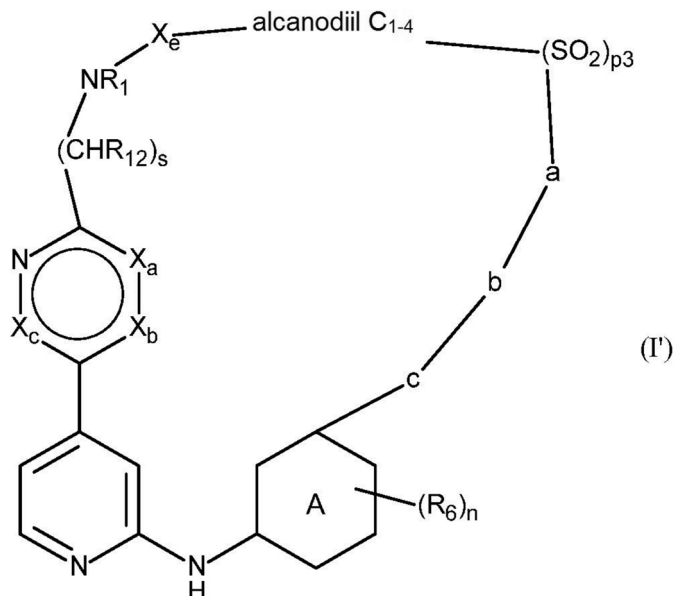
En la presente invención, X_1 que es $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e$ -alcanodiil $C_{1-4}-(SO_2)_{p3}$ - o

- 25 $-(CH_2)_s-O-X_e$ -alcanodiil $C_{1-4}-(SO_2)_{p3}$ - está unido al resto de la molécula de la siguiente manera:



está unido con el átomo de carbono, al átomo de nitrógeno (cuando s es 0 en la fórmula (X_1')) o al átomo de oxígeno (cuando s es 0 en la fórmula (X_1'')) en la posición α con respecto al anillo que contiene X_a , X_b y X_c , y está unido con el grupo en posición β ($(SO_2)_{p3}$ o alcanodiilo C_{1-4} (cuando $p3$ es 0)) a la variable a . En ambas fórmulas X_1 , alcanodiilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente de acuerdo con el alcance.

- 5 Por ejemplo cuando $-X_1-$ representa $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e$ -alcanodiil $C_{1-4}-(SO_2)_{p3}$, se forma un compuesto de fórmula (I'):



El término "sujeto", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero (por ejemplo, gato, perro, primate o ser humano), más preferentemente un ser humano, que es o que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

- 10 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se emplea en la presente, se refiere a la cantidad de compuesto o agente farmacéutico activos que desencadena la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o ser humano, la cual un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario desea obtener y que incluye el alivio o anulación de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.

- 15 Se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de combinaciones de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

Se pretende que el término "tratamiento", como se utiliza en la presente, se refiera a todos los procesos en los que pueda haber una ralentización, interrupción, detención o parada de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

- 20 Se pretende que la expresión "compuestos de la invención", tal como se emplea en la presente, incluya los compuestos de fórmula (I), y sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

- 25 Tal como se utiliza en la presente, cualquier fórmula química con enlaces mostrados sólo como líneas continuas y no como enlaces en cuña o en cuña con trazo discontinuo, o indicado de otra manera como que tienen una configuración particular (por ejemplo R , S) alrededor de uno o más átomos, contempla cada estereoisómeros posible, o mezcla de dos o más estereoisómeros.

Siempre que uno de los sistemas de anillo esté sustituido con uno o más sustituyentes, dichos sustituyentes podrán reemplazar cualquier átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono o de nitrógeno del sistema de anillo.

Se pretende que la expresión "compuesto de fórmula (I)" anteriormente y a continuación en la presente, incluya los estereoisómeros del mismo y las formas tautoméricas del mismo.

- 30 Los términos "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente y a continuación en la presente se utilizan indistintamente.

La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea como un estereoisómeros puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica.

Los atropisómeros (o atropoisómeros) son estereoisómeros que tienen una configuración espacial particular, que es el resultado de una rotación restringida alrededor de un enlace sencillo, debido a un gran impedimento estérico. Para los compuestos de la presente invención esto puede provocarlo el grupo de unión ($-X_1-a-b-c-$) del macrociclo. Se pretende que todas las formas atropoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, que no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración *E* o *Z*. Los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener tanto la configuración *cis* como la *trans*, por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar tanto en la configuración *cis* como en la *trans*. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y sus mezclas, siempre que sea químicamente posible.

Los expertos en la técnica estarán familiarizados con el significado de todos estos términos, es decir, enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y sus mezclas.

Se especifica la configuración absoluta según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica como *R* o *S*. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar luz polarizada en el plano. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar como (+) o (-), dependiendo de la dirección en la que hagan rotar luz polarizada en el plano.

Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto quiere decir que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de un 50%, preferentemente menos de un 20%, más preferentemente menos de un 10%, aún más preferentemente menos de un 5%, en particular menos de un 2% y de la manera más preferida menos de un 1% de los otros estereoisómeros. Por lo tanto, cuando se especifica que un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, (*R*), esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (*S*); cuando se especifica que un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, *E*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *Z*; cuando se especifica que un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, *cis*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *trans*.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que tales formas, en la medida que puedan existir, estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Se desprende que un único compuesto puede existir tanto en forma estereoisomérica como tautomérica.

Para los usos terapéuticos, las sales de los compuestos de fórmula (I) y sus solvatos son aquellos en los que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no sean farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, quedan incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Se pretende que las sales de adición farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente o a continuación en la presente comprendan las formas de sales de adición de ácido y de base no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) y sus solvatos puedan formar. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma básica con un ácido adecuado de este tipo. Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares. A la inversa, dichas formas de sales pueden convertirse en la forma de base libre mediante tratamiento con una base adecuada.

Los compuestos de fórmula (I) y los solvatos de estos que contienen un protón ácido también se pueden convertir en sus formas de sales de adición de amina o metal ni tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej., sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej., aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de la butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Por el contrario, la forma salina puede convertirse en la forma ácida libre mediante tratamiento con ácido.

El término "solvato" comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de fórmula (I) pueden formar, así como también sus sales de adición farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de tales formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

- 5 Los compuestos de la invención tal como se preparan en los procesos descritos a continuación pueden sintetizarse en forma de mezclas de enantiómeros, en particular mezclas racémicas de enantiómeros, que pueden separarse uno del otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, implica cromatografía de líquidos utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden obtener a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

- 15 En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se mencione en relación con un compuesto de fórmula (I), comprenderá todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sean de origen natural o producidos de forma sintética, con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) pueden comprender un isótopo radioactivo seleccionado del grupo de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferentemente, el isótopo radioactivo se selecciona del grupo de ^2H , ^3H , ^{11}C y ^{18}F . Más preferentemente, el isótopo radioactivo es ^2H .

- 20 En particular, se pretende que los compuestos deuterados queden incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Tal como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "uno", "una" y "el/la" también incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, "un compuesto" se refiere a 1 compuesto o a más de 1 compuesto.

- 25 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) novedosos, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que:

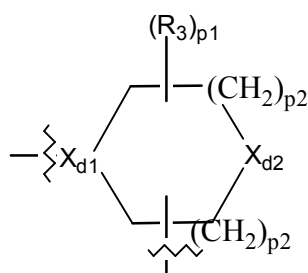
X_a , X_b y X_c cada uno de forma independiente representa CH o N;

$-X_1-$ representa $-(\text{CHR}_{12})_s-\text{NR}_1-\text{X}_e-\text{alcanodiil } \text{C}_{1-4}-(\text{SO}_2)_{p3}-$;

$-X_e-$ representa $-\text{C}(\text{R}_2)_2-$;

- 30 a representa $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$ o $-\text{NR}_4-\text{C}(\text{R}_{5b})_2-\text{C}(=\text{O})-$;

b representa



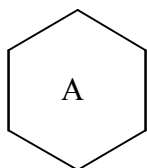
, en el que dicho anillo b puede contener enlaces adicionales para formar un sistema de anillo con puente seleccionado de 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonilo;

- 35 X_{d1} representa CH o N;

X_{d2} representa NH;

con la condición de que al menos uno de X_{d1} y X_{d2} representa nitrógeno;

c representa un enlace, $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2]_m-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}_{5a}-$;



el anillo representa fenilo o piridilo;

R_1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cianoalquilo C_{1-4} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , haloalquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , alquilo C_{1-4} sustituido con R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, o $-C(=O)$ -alquil $C_{1-4}-R_{11}$; en particular R_1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cianoalquilo C_{1-4} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$,

$-SO_2-R_9$, R_{11} , alquilo C_{1-4} sustituido con R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, o $-C(=O)$ -alquil $C_{1-4}-R_{11}$;

cada R_2 representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con cicloalquilo C_{3-6} , hidroxialquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , carboxilo, $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-4} en el que alquilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con alquiloxilo C_{1-4} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ (alquil C_{1-4}) en el que alquilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con alquiloxilo C_{1-4} , o $-C(=O)-N$ (alquil C_{1-4})₂ en el que cada alquilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con alquiloxilo C_{1-4} ;

o R_1 y uno R_2 se toman juntos para formar alcanodiilo C_{1-4} o alquenodiilo C_{2-4} , estando cada uno de dicho alcanodiilo C_{1-4} y alquenodiilo C_{2-4} sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N_3 , hidroxialquilo C_{1-4} , $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, o $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;

o R_1 y R_{12} se toman juntos para formar alcanodiilo C_{1-4} o alquenodiilo C_{2-4} , estando cada uno de dicho

alcanodiilo C_{1-4} y alquenodiilo C_{2-4} sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N_3 , hidroxialquilo C_{1-4} , $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, o $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;

cada R_3 representa independientemente hidrógeno; oxo; hidroxilo; carboxilo; $-NR_{3a}R_{3b}$; $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hidroxialquilo C_{1-4} ; haloalquilo C_{1-4} ; $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ; $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-4} en el que dicho alquilo C_{1-4} puede estar sustituido opcionalmente con fenilo; alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con ciano, carboxilo, alquiloxilo C_{1-4} , $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-4} , $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$, Q , $-C(=O)-Q$, o $-SO_2-Q$; hidroxialquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ; alquiloxi C_{1-4} -hidroxialquilo C_{1-4} ; hidroxialquiloxi C_{1-4} -hidroxialquilo C_{1-4} ; o alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con ciano, carboxilo, alquiloxilo C_{1-4} , $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-4} , $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$, R_{10} , $-C(=O)-R_{10}$, o $-SO_2-R_{10}$; o

dos sustituyentes R_3 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} o $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p$;

cada R_{3a} y R_{3b} representa independientemente hidrógeno; $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ; $-SO_2-NR_{3c}R_{3d}$; o alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con alquiloxilo C_{1-4} ; o

R_{3a} y R_{3b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo, o haloalquilo C_{1-4} ;

cada R_{3c} y R_{3d} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ; o

R_{3c} y R_{3d} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo, o haloalquilo C_{1-4} ;

cada R_{3e} y R_{3f} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con alquiloxilo C_{1-4} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , o $-SO_2-NR_{3c}R_{3d}$;

R_4 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ;

cada R_{5a} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

dos sustituyentes R_{5a} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} o $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p$;

R_{5a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R_{5b} representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con NR_{5b1}R_{5b2}; alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxialquilo C₁₋₄; hidroxilo; cicloalquilo C₃₋₆; o fenilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo o alquilo C₁₋₄; o

- 5 dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C₂₋₅ o $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

R_{5b1} y R_{5b2} representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄, $-(C=O)-$ alquilo C₁₋₄, o $-SO_2-NR_{5b3}R_{5b4}$;

R_{5b3} y R_{5b4} representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o $-(C=O)-$ alquilo C₁₋₄; o

- 10 R_{5b3} y R_{5b4} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o SO₂, estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, o haloalquilo C₁₋₄;

- 15 cada R₆ representa independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₂₋₄, alquilo C₂₋₄, $-NR_{6a}R_{6b}$, o $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

cada R_{6a} y R_{6b} representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R₇ y R₈ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, o cicloalquilo C₃₋₆; o

- 20 R₇ y R₈ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado de N, O o SO₂, estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, o haloalquilo C₁₋₄;

R₉ representa alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, o cicloalquilo C₃₋₆;

- 25 cada R₁₀ representa independientemente un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados de N, O o SO₂, estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo o haloalquilo C₁₋₄;

- 30 cada R₁₁ representa independientemente cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, o un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o SO₂, estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, o haloalquilo C₁₋₄;

cada R₁₂ representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

Q representa un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o SO₂, estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo o haloalquilo C₁₋₄;

- 35 n representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

m representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

p representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

p₁ representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

cada p₂ representa independientemente un número entero con un valor de 0, 1 ó 2;

- 40 r representa un número entero con un valor de 0, 1 ó 2;

cada p₃ representa independientemente un número entero con un valor de 0 ó 1;

cada s representa independientemente un número entero con un valor de 0, 1 ó 2;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

- 45 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) novedosos, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que:

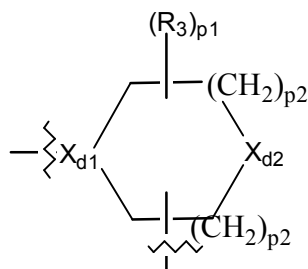
X_a , X_b y X_c cada uno de forma independiente representa CH o N;

-X₁- reprezintă -(CHR₁₂)_s-NR₁-X_e-alcanodiol C₁₋₄-(SO₂)_{p3};

$-X_e-$ representa $-C(R_2)_2-$;

a representa $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$ o $-\text{NR}_4-\text{C}(\text{R}_{5b})_2-\text{C}(=\text{O})-$;

5 b representa



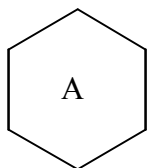
anillo con puente seleccionado de 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonilo;

X_{d1} representa CH o N;

10 X_{d2} representa NH;

con la condición de que al menos uno de X_{d1} y X_{d2} representa nitrógeno;

c representa un enlace, $-[C(R_{5a})_2]_m^-$, $-O-$, $-NR_{5a}^+$;



el anillo representa fenilo o piridilo;

15 R₁ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -C(=O)NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -SO₂-R₉, R₁₁, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, -C(=O)-R₁₁, o -C(=O)-alquil C₁₋₄-R₁₁;

cada R₂ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, carboxilo, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄ en el que alquilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄) en el que alquilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄, o -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂ en el que cada alquilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄;

o R₁ y un R₂ se toman juntos para formar alcanodiilo C₃₋₄ o alcanodiilo C₃₋₄, estando cada uno de dicho alcanodiilo C₃₋₄ y alquenodiilo C₃₋₄ sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N₃, hidroalquilo C₁₋₄, -NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NH-SO₂-NR₇R₈, -C(=O)-NR₇R₈, o -NH-C(=O)-NR₇R₈;

30 cada R₃ representa independientemente hidrógeno; oxo; hidroxilo; carboxilo; -NR_{3a}R_{3b}; -C(=O)-NR_{3a}R_{3b}; hidroalquilo C₁₋₄; haloalquilo C₁₋₄; -(C=O)-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄ en el que dicho alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido opcionalmente con fenilo; alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con ciano, carboxilo, alquiloxilo C₁₋₄, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄, -O-C(=O)-alquilo C₁₋₄, -NR_{3e}R_{3f}, -C(=O)-NR_{3e}R_{3f}, -SO₂-NR_{3e}R_{3f}, Q, -C(=O)-Q, o -SO₂-Q; hidroalquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄-hidroalquiloxi C₁₋₄; hidroalquiloxi C₁₋₄-hidroalquiloxi C₁₋₄; o alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con ciano, carboxilo, alquiloxilo C₁₋₄, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄, -O-C(=O)-alquilo C₁₋₄, -NR_{3e}R_{3f}, -C(=O)-NR_{3e}R_{3f}, -SO₂-NR_{3e}R_{3f}, R₁₀, -C(=O)-R₁₀, o -SO₂-R₁₀; o

dos sustituyentes R₃ unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C₂₋₅ o -(CH₂)_p-O-(CH₂)_p;

35 cada R_{3a} y R_{3b} representa independientemente hidrógeno; -(C=O)-alquilo C₁₋₄; -SO₂-NR_{3c}R_{3d}; o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con alquiloxilo C₁₋₄; o

R_{3a} y R_{3b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o SO₂, estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, o haloalquilo C₁₋₄;

- 5 cada R_{3c} y R_{3d} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o -(C=O)-alquilo C₁₋₄; o

R_{3c} y R_{3d} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o SO₂, estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, o haloalquilo C₁₋₄;

- 10 cada R_{3e} y R_{3f} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con alquioxilo C₁₋₄, -
(C=O)-alquilo C₁₋₄, o -SO₂-NR_{3c}R_{3d};

R₄ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

cada R_{5a} representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

- 15 dos sustituyentes R_{5a} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C₂₋₅ o -(CH₂)_p-O-(CH₂)_q;

R_{5a'} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R_{5b} representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con NR_{5b1}R_{5b2}; alquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄; hidroxialquilo C₁₋₄; hidroxilo; cicloalquilo C₃₋₆; o fenilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo o alquilo C₁₋₄; o

- 20 dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C₂₋₅ o -(CH₂)_p-O-(CH₂)_q;

R_{5b1} y R_{5b2} representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con alquioxilo C₁₋₄, - (C=O)-alquilo C₁₋₄, o -SO₂-NR_{5b3}R_{5b4};

R_{5b3} y R_{5b4} representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o -(C=O)-alquilo C₁₋₄; o

- 25 R_{5b3} y R_{5b4} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o SO₂, estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, o haloalquilo C₁₋₄;

- 30 cada R₆ representa independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, -NR_{6a}R_{6b}, o -C(=O)NR_{6a}R_{6b};

cada R_{6a} y R_{6b} representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R₇ y R₈ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, o cicloalquilo C₃₋₆; o

- 35 R₇ y R₈ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado de N, O o SO₂, estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, o haloalquilo C₁₋₄;

R₉ representa alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, o cicloalquilo C₃₋₆;

- 40 cada R₁₀ representa independientemente un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados de N, O o SO₂, estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo o haloalquilo C₁₋₄;

- 45 cada R₁₁ representa independientemente cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, o un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o SO₂, estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, o haloalquilo C₁₋₄;

cada R₁₂ representa independentemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

Q representa un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o SO₂, estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo o haloalquilo C₁₋₄;

n representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

m representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

p representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

p1 representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

5 cada p2 representa independientemente un número entero con un valor de 0, 1 ó 2;

r representa un número entero con un valor de 0, 1 ó 2;

cada p3 representa independientemente un número entero con un valor de 0 ó 1;

cada s representa independientemente un número entero con un valor de 0, 1 ó 2;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

10 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) novedosos, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que:

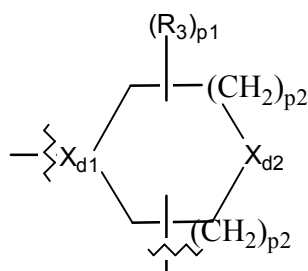
X_a, X_b y X_c cada uno de forma independiente representa CH o N;

-X₁- representa -(CHR₁₂)_s-NR₁-X_e-alcanodiil C₁₋₄-(SO₂)_{p3};

-X_e- representa -C(R₂)₂-;

15 a representa -NR₄-C(=O)-[C(R_{5b})₂]_r- o -NR₄-C(R_{5b})₂-C(=O)-;

b representa

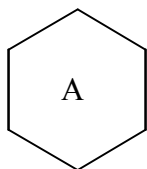


, en donde dicho anillo b puede contener enlaces adicionales para formar un sistema de anillo con puente seleccionado de 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo;

X_{d1} representa CH o N;

20 X_{d2} representa NH;

c representa un enlace, -[C(R_{5a})₂]_m-, -O-, -NR_{5a}-;



el anillo representa fenilo o piridilo;

R₁ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, o -C(=O)-R₁₁; en particular R₁ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, o -C(=O)-R₁₁;

25 cada R₂ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆, carboxilo, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquil C₁₋₄);

o R₁ y un R₂ se toman juntos para formar alcanodiilo C₁₋₄ o alquenodiilo C₂₋₄, estando cada uno de dicho alcanodiilo C₁₋₄ y alquenodiilo C₂₋₄ sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N₃, -NR₇R₈, -NH-SO₂-NR₇R₈.

30 o R₁ y R₁₂ se toman juntos para formar alcanodiilo C₁₋₄;

cada R_3 representa independientemente hidrógeno; hidroxi-alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} ; o alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con ciano o $-NR_{3e}R_{3f}$; o dos sustituyentes R_3 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} ;

5 cada R_{3e} y R_{3f} representa independientemente hidrógeno, o $-(C=O)$ -alquilo C_{1-4} ;

R_4 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada R_{5a} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

dos sustituyentes R_{5a} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} o $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p$;

10 $R_{5a'}$ representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada R_{5b} representa independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con $NR_{5b1}R_{5b2}$; alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ; hidroxialquilo C_{1-4} ; hidroxilo; cicloalquilo C_{3-6} ; o fenilo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo o alquilo C_{1-4} ; o

15 dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} o $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p$;

R_{5b1} y R_{5b2} representan independientemente hidrógeno, $-(C=O)$ -alquilo C_{1-4} ;

cada R_6 representa independientemente hidrógeno, halo, o $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

cada R_{6a} y R_{6b} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada R_7 y R_8 representa independientemente hidrógeno;

20 cada R_{11} representa independientemente cicloalquilo C_{3-6} ;

cada R_{12} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

n representa un número entero con un valor de 1;

m representa un número entero con un valor de 1;

p representa un número entero con un valor de 1;

25 p_1 representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

cada p_2 representa independientemente un número entero con un valor de 0, 1 ó 2;

r representa un número entero con un valor de 1;

cada p_3 representa independientemente un número entero con un valor de 0 ó 1;

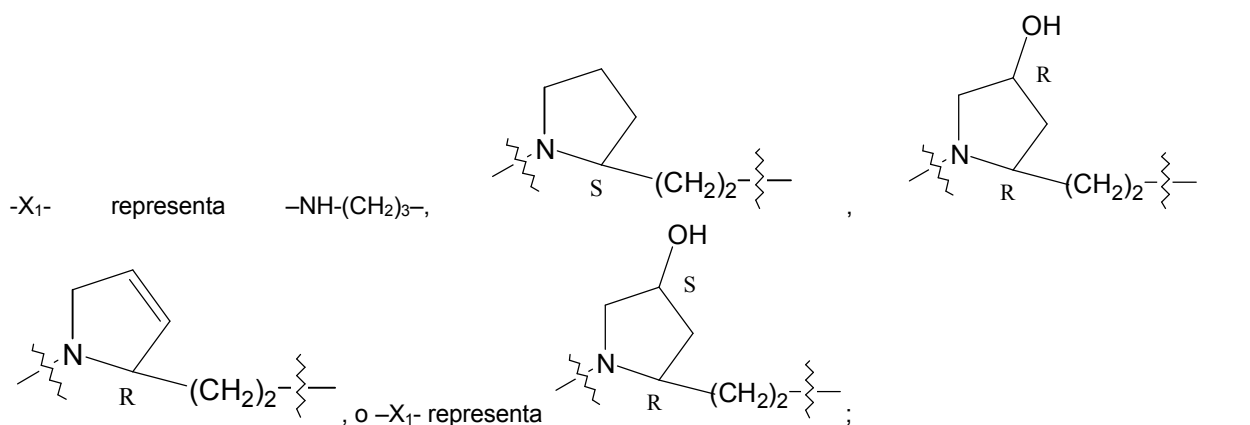
cada s representa independientemente un número entero con un valor de 0 ó 1;

30 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) novedosos, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que:

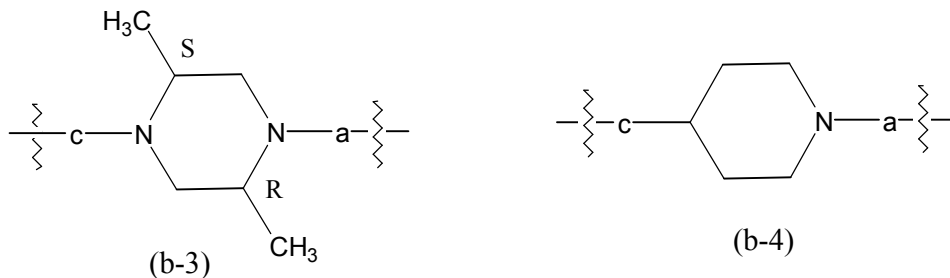
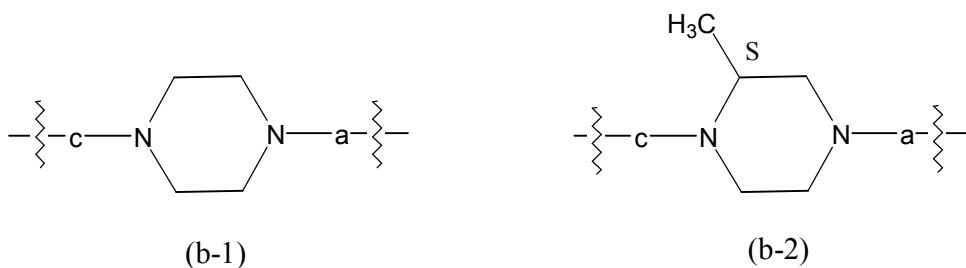
X_a es N;

X_b y X_c representan CH;

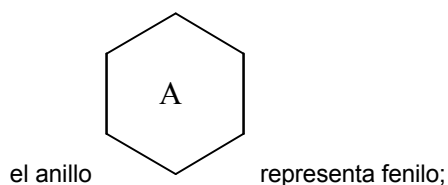


a representa $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$;

b representa (b-1), (b-2), (b-3) o (b-4):



c representa $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2\text{m}-$ cuando b representa (b-1), (b-2) o (b-3); o c representa $-\text{O}-$ cuando b representa (b-4);



R₄ representa hidrógeno;

cada R_{5a} representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en particular cada R_{5a} representa hidrógeno;

10 cada R_{5b} representa independientemente hidrógeno; o dos R_{5b} sustituyentes unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C₂₋₅ o -(CH₂)_p-O-(CH₂)_p;

cada R₆ representa independentemente hidrógeno, o halo;

n representa un número entero con un valor de 1;

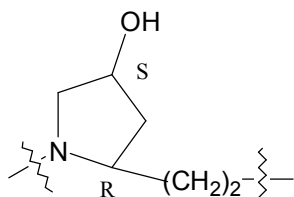
m representa un número entero con un valor de 1;

15 p representa un número entero con un valor de 1;

r representa un número entero con un valor de 1;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

Resultará evidente para un experto que en la realización anterior en la que



-X₁- representa por ejemplo , el grupo -(CH₂)₂- está unido a la "variable a".

5 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

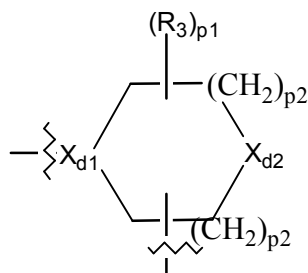
(i) X_a, X_b y X_c cada uno de forma independiente representa CH o N;

(ii) -X₁- representa -(CHR₁₂)_s-NR₁-X_e-alcanodiil C₁₋₄-(SO₂)_{p3};

(iii) -X_e- representa -C(R₂)₂;

10 (iv) a representa -NR₄-C(=O)-[C(R_{5b})₂]_r- o -NR₄-C(R_{5b})₂-C(=O)-;

(v) b representa

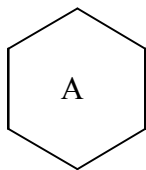


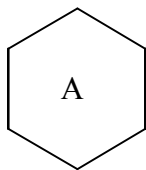
, en donde dicho anillo b puede contener enlaces adicionales para formar un sistema de anillo con puente seleccionado de 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo;

(vi) X_{d1} representa CH o N;

15 (vii) X_{d2} representa NH;

(viii) c representa un enlace, -[C(R_{5a})₂]_m-, -O-, -NR_{5a}-;



(ix) el anillo  representa fenilo o piridilo;

20 (x) R₁ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, o -C(=O)-R₁₁; en particular hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, o -C(=O)-R₁₁;

cada R₂ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆, carboxilo, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquil C₁₋₄);

25 o R₁ y un R₂ se toman juntos para formar alcanodiilo C₁₋₄ o alquenodiilo C₂₋₄, estando cada uno de dicho alcanodiilo C₁₋₄ y alquenodiilo C₂₋₄ sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N₃, -NR₇R₈, -NH-SO₂-NR₇R₈.

(xi) cada R₃ representa independientemente hidrógeno; hidroxialquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con ciano o -NR_{3e}R_{3f}; o

dos sustituyentes R₃ unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C₂₋₅;

(xii) cada R_{3e} y R_{3f} representa independientemente hidrógeno, o -C(=O)-alquilo C₁₋₄;

(xiii) R_4 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

(xiv) cada R_{5a} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

dos sustituyentes R_{5a} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} o $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

5 (xv) $R_{5a'}$ representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

(xvi) cada R_{5b} representa independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con $NR_{5b1}R_{5b2}$; alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ; hidroxialquilo C_{1-4} ; hidroxilo; cicloalquilo C_{3-6} ; o fenilo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo o alquilo C_{1-4} ; o

10 dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} o $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

(xvii) R_{5b1} y R_{5b2} representan independientemente hidrógeno, $-(C=O)$ -alquilo C_{1-4} ;

(xviii) cada R_6 representa independientemente hidrógeno, halo, o $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

(xix) cada R_{6a} y R_{6b} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

(xx) cada R_7 y R_8 representa independientemente hidrógeno;

15 (xxi) cada R_{11} representa independientemente cicloalquilo C_{3-6} ;

(xxii) cada R_{12} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; en particular hidrógeno;

(xxiii) n representa un número entero con un valor de 1;

(xxiv) m representa un número entero con un valor de 1;

(xxv) p representa un número entero con un valor de 1;

20 (xxvi) p_1 representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

(xxvii) cada p_2 representa independientemente un número entero con un valor de 0, 1 ó 2;

(xxviii) r representa un número entero con un valor de 1;

(xxix) cada p_3 representa independientemente un número entero con un valor de 0 ó 1;

(xxx) cada s representa independientemente un número entero con un valor de 0 ó 1.

25 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

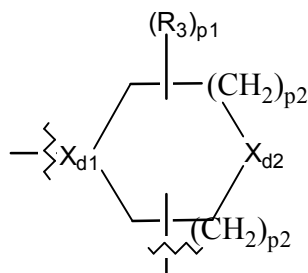
(i) X_a representa N; X_b y X_c representan CH;

(ii) $-X_1-$ representa $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e$ -alcanodiilo C_{1-4} ;

30 (iii) $-X_e-$ representa $-C(R_2)_2-$;

(iv) a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ o $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$; en particular a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$;

(v) b representa

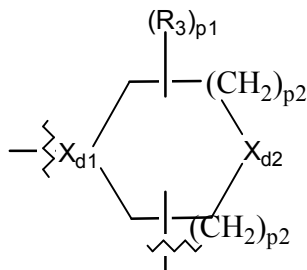


, con la condición de que el grupo de unión con el "sustituyente a" está presente en X_{d2} o está presente en un átomo de carbono en la posición alfa de X_{d2} ;

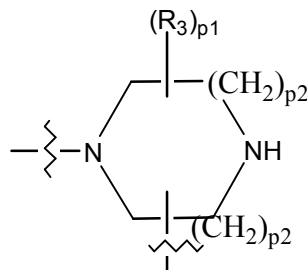
35 (vi) c representa CH_2 ;

(vii) r es 1.

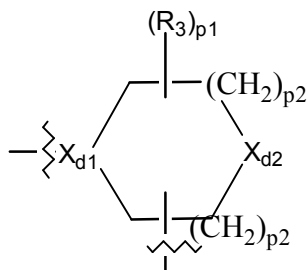
En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que b representa:



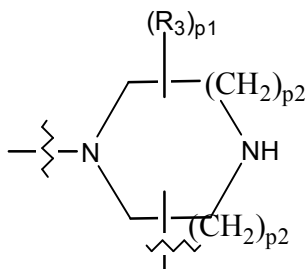
5 , en particular en los que b representa



En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que b representa:



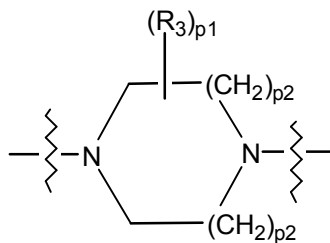
en el que dicho anillo b puede contener enlaces adicionales para formar un sistema de



10 anillo con puente; en particular en los que b representa
contener enlaces adicionales para formar un sistema de anillo con puente.

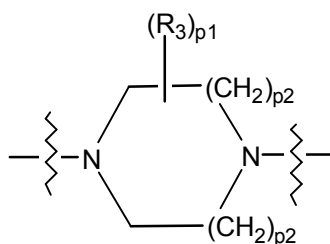
en el que dicho anillo b puede

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que b representa:



15 .

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que b representa:



en el que dicho anillo b puede contener enlaces adicionales para formar un sistema de anillo con puente.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

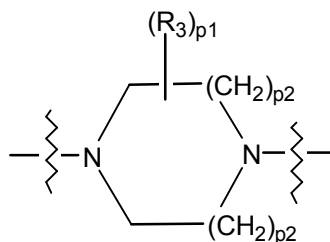
r es 1;

-X₁- representa -(CHR₁₂)-NR₁-X_e-alcanodiilo C₁₋₄- en el que alcanodiilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con hidroxilo o hidroxi-alquilo C₁₋₄; o -X₁- representa -NR₁-X_e-alcanodiilo C₂₋₄- en el que alcanodiilo C₂₋₄ está sustituido opcionalmente con hidroxilo o hidroxi-alquilo C₁₋₄;

m es 1;

R₆ es distinto de alquilo C₁₋₄;

R₃ es distinto de hidroxi-alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; y



b representa

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

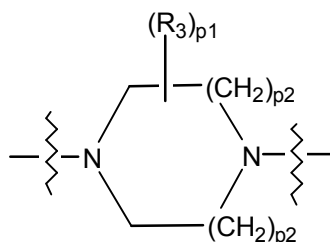
r es 1;

-X₁- representa -(CHR₁₂)-NR₁-X_e-alcanodiilo C₁₋₄- en el que alcanodiilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con hidroxilo o hidroxi-alquilo C₁₋₄; o -X₁- representa -NR₁-X_e-alcanodiilo C₂₋₄- en el que alcanodiilo C₂₋₄ está sustituido opcionalmente con hidroxilo o hidroxi-alquilo C₁₋₄;

c es CH₂;

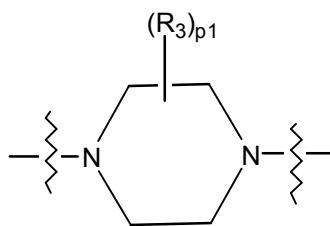
R₆ es distinto de alquilo C₁₋₄;

R₃ es distinto de hidroxi-alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; y

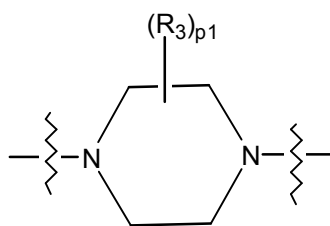


b representa

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que b representa:

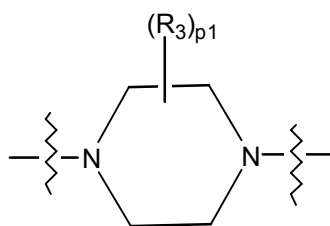


En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que b representa:

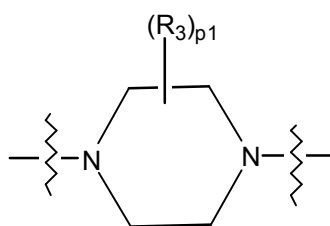


5 en el que dicho anillo b puede contener enlaces adicionales para formar un sistema de anillo con puente.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que r es 1 y b representa:



10 En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que r es 1 y b representa:



15 en el que dicho anillo b puede contener enlaces adicionales para formar un sistema de anillo con puente.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que el anillo b no contiene enlaces adicionales para formar un sistema de anillo en puente.

20 En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que r es 1 y X_{d2} es NH.

25 En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que r es 1, X_{d1} es N y X_{d2} es NH.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se

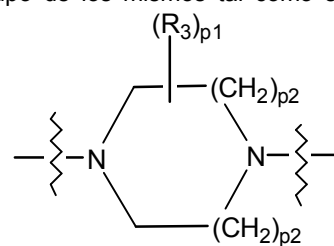
menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_{d1} es N, y X_{d2} es NH; y c representa un enlace, $-[C(R_{5a})_2]_{m-}$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, o $-SO-$.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_{d1} es CH, and X_{d2} es NH; y c representa $-O-$.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que cuando X_{d1} es N, entonces c representa un enlace, $-[C(R_{5a})_2]_{m-}$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, o $-SO-$; en particular cuando X_{d1} es N, entonces c representa un enlace o $-[C(R_{5a})_2]_{m-}$; más particularmente cuando X_{d1} es N, entonces c representa $-[C(R_{5a})_2]_{m-}$; incluso más particularmente cuando X_{d1} es N, entonces c representa

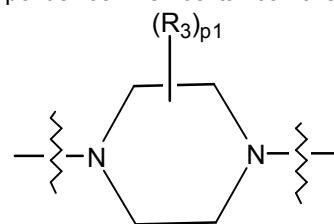
$-CH_2-$.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se



menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que cuando b representa entonces c es distinto de $-O-$ o $-NR_{5a}-$.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se



menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que cuando b representa entonces c es distinto de $-O-$ o $-NR_{5a}-$.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que c representa un enlace o $-[C(R_{5a})_2]_{m-}$ cuando X_{d1} representa CH o N; o c también puede representar $-O-$ o

$-NR_{5a}-$ cuando X_{d1} representa CH.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que c representa un enlace, $-[C(R_{5a})_2]_{m-}$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, o $-SO-$ cuando X_{d1} representa CH o N; o c también puede representar $-O-$ o $-NR_{5a}-$ cuando X_{d1} representa CH.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_{d1} representa CH y X_{d2} representa NH.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que s es 1.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que p3 es 0.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que s es 0 ó 1.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que s es 0.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que s es 0 y p_3 es 0.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que s es 1, p_3 es 0 y R_{12} es H.

- 10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que m es 1.

- 15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que p_2 es 1.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_a es N.

- 20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_a es N; X_b y X_c representan CH.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que uno de X_a , X_b y X_c es N, y los otros son CH.

- 25 En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

X_a es N; X_b y X_c representan CH;

- 30 R_1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cianoalquilo C_{1-4} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , alquilo C_{1-4} sustituido con R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, o $-C(=O)$ -alquil $C_{1-4}-R_{11}$;

cada R_2 representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con cicloalquilo C_{3-6} , hidroxialquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , carboxilo, $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-4} en el que alquilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con alquiloxilo C_{1-4} , o $-C(=O)-NH_2$; o

- 35 R_1 y un R_2 se toman juntos para formar alcanodiilo C_{3-4} o alcanodiilo C_{3-4} , estando cada uno de dicho alcanodiilo C_{3-4} y alquenodiilo C_{3-4} sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N_3 , hidroxialquilo C_{1-4} , $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, o $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;

R_{12} es hidrógeno.

- 40 En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

X_a es N; X_b y X_c representan CH;

- 45 R_1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cianoalquilo C_{1-4} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , alquilo C_{1-4} sustituido con R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, o $-C(=O)$ -alquil $C_{1-4}-R_{11}$;

cada R_2 representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con cicloalquilo C_{3-6} , hidroxialquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , carboxilo, $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-4} en el que alquilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con alquiloxilo C_{1-4} , o $-C(=O)-NH_2$; o

- 50 R_1 y un R_2 se toman juntos para formar alcanodiilo C_{3-4} o alcanodiilo C_{3-4} , estando cada uno de dicho alcanodiilo C_{3-4} y alquenodiilo C_{3-4} sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de

hidroxilo, oxo, halo, ciano, N₃, hidroxialquilo C₁₋₄, -NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NH-SO₂-NR₇R₈, -C(=O)-NR₇R₈, o -NH-C(=O)-NR₇R₈;

s es 0.

- 5 En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

X_a es N; X_b y X_c representan CH;

R₁ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, o -C(=O)-R₁₁;

- 10 cada R₂ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆, carboxilo, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄, o -C(=O)-NH₂;

o R₁ y un R₂ se toman juntos para formar alcanodiilo C₃₋₄ o alquendiilo C₃₋₄, estando cada uno de dicho alcanodiilo C₃₋₄ y alquendiilo C₃₋₄ sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N₃, -NR₇R₈ o -NH-SO₂-NR₇R₈.

s es 0.

- 15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que anillo A es fenilo.

- 20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que anillo A es piridilo.

- 25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R₁ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquiniilo C₂₋₄, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, haloalquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR₇R₈, -SO₂-R₉, R₁₁, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, -C(=O)-R₁₁, o -C(=O)-alquil C₁₋₄-R₁₁.

- 30 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R₁ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquiniilo C₂₋₄, o alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; en particular R₁ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, o alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄.

- 35 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R₁ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquiniilo C₂₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -C(=O)NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈,

-SO₂-R₉, R₁₁, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, -C(=O)-R₁₁, o -C(=O)-alquil C₁₋₄-R₁₁.

- 40 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R₁ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquiniilo C₂₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -C(=O)NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -SO₂-R₉, R₁₁, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, -C(=O)-R₁₁, o -C(=O)-alquil C₁₋₄-R₁₁; o R₁ se toma junto con un R₂ o R₁₂.

- 45 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R₁ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquiniilo C₂₋₄, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, haloalquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR₇R₈, -SO₂-R₉, R₁₁, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, -C(=O)-R₁₁, o -C(=O)-alquil C₁₋₄-R₁₁; o R₁ se toma junto con un R₂ o R₁₂.

- 50 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R₁ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquiniilo C₂₋₄, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -C(=O)NR₇R₈, -SO₂-R₉, R₁₁, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, -C(=O)-R₁₁, o -C(=O)-alquil C₁₋₄-R₁₁; o R₁ se toma junto con un R₂ o R₁₂.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R₁ y R₁₂ no se toman juntos.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

R₁ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, o -C(=O)-R₁₁;

cada R₂ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆, carboxilo, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquil C₁₋₄); o

10 R₁ y un R₂ se toman juntos para formar alcanodiilo C₁₋₄ o alquendiilo C₂₋₄, estando cada uno de dicho alcanodiilo C₁₋₄ y alquendiilo C₂₋₄ sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N₃, -NR₇R₈, -NH-SO₂-NR₇R₈;

R_{12} es hidrógeno.

15 En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

R₁ es distinto de hidroxialquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

s es 0.

20 En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

R₁ es distinto de hidroxialquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

R_1 y R_{12} no se toman juntos;

R_{12} es hidrógeno.

25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R₁ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -C(=O)NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -SO₂-R₉, R₁₁, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, -C(=O)-R₁₁, o -C(=O)-alquil C₁₋₄-R₁₁; o R₁ se toma junto con un

30 R₂.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R₁ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR₇R₈, -SO₂-R₉, R₁₁, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, -C(=O)-R₁₁, o -C(=O)-alquil C₁₋₄-R₁₁; o R₁ se toma junto con un R₂.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R₁ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -C(=O)NR₇R₈, -SO₂-R₉, R₁₁, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, -C(=O)-R₁₁, o -C(=O)-alquil C₁₋₄-R₁₁; o R₁ se toma junto con un R₂.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R₁ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, o -C(=O)-R₁₁; en particular hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, o -C(=O)-R₁₁;

cada R₂ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆, carboxilo, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquil C₁₋₄); o

50 R₁ y un R₂ se toman juntos para formar alcanodiilo C₁₋₄ o alquendiilo C₂₋₄, estando cada uno de dicho alcanodiilo C₁₋₄ y alquendiilo C₂₋₄ sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N₃, -NR₇R₈, -NH-SO₂-NR₇R₈.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R_1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con R_{11} , o $-C(=O)-R_{11}$.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R_1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con R_{11} , o $-C(=O)-R_{11}$; o R_1 se toma junto con un R_2 .

- 10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R_1 representa hidrógeno, o R_1 se toma junto con un R_2 .

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R_1 es distinto de hidrógeno.

- 15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que cuando R_1 y R_2 se toman juntos, forman alcanodiilo C_{3-4} o alquenodiilo C_{3-4} , estando cada uno de dicho alcanodiilo C_{3-4} y alquenodiilo C_{3-4} sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N_3 , hidroxialquilo C_{1-4} , $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, o $-NH-C(=O)-NR_7R_8$.

- 20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que cuando R_1 y R_{12} se toman juntos, forman alcanodiilo C_{3-4} o alquenodiilo C_{3-4} , estando cada uno de dicho alcanodiilo C_{3-4} y alquenodiilo C_{3-4} sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N_3 , hidroxialquilo C_{1-4} , $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, o $-NH-C(=O)-NR_7R_8$.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

- 30 R_1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinoilo C_{2-4} , cianoalquilo C_{1-4} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , alquilo C_{1-4} sustituido con R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, o $-C(=O)$ -alquil $C_{1-4}-R_{11}$;

- 35 cada R_2 representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con cicloalquilo C_{3-6} , hidroxialquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , carboxilo, $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-4} en el que alquilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con alquiloxilo C_{1-4} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ (alquil C_{1-4}) en el que alquilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con alquiloxilo C_{1-4} , o $-C(=O)-N$ (alquil C_{1-4})₂ en el que cada alquilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con alquiloxilo C_{1-4} ; o

- 40 R_1 y un R_2 se toman juntos para formar alcanodiilo C_{3-4} o alquenodiilo C_{3-4} , estando cada uno de dicho alcanodiilo C_{3-4} y alquenodiilo C_{3-4} sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N_3 , hidroxialquilo C_{1-4} , $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, o $-NH-C(=O)-NR_7R_8$; o

- 45 R_1 y R_{12} se toman juntos para formar alcanodiilo C_{3-4} o alquenodiilo C_{3-4} , estando cada uno de dicho alcanodiilo C_{3-4} y alquenodiilo C_{3-4} sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N_3 , hidroxialquilo C_{1-4} , $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, o $-NH-C(=O)-NR_7R_8$.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R_2 representa hidrógeno.

- 50 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R_2 representa hidrógeno; o R_1 y R_2 se toman juntos.

- 55 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R_1 y un R_2 se toman juntos para formar alcanodiilo C_{1-4} que está sustituido opcionalmente con 1 sustituyente hidroxilo; y en los que las otras variables R_2 son hidrógeno.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R_4 representa hidrógeno.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que cada R_{10} representa independientemente un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados de N u O, estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con 1 sustituyente alquilo C_{1-4} .

- 10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que cada R_{10} representa independientemente morfolinilo o piperazinilo sustituidos opcionalmente con 1 sustituyente alquilo C_{1-4} .

- 15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que cada R_{11} representa independientemente cicloalquilo C_{3-6} .

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que CHR_{12} es CH_2 .

- 20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R_{12} es H.

- 25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que c representa CH_2 .

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que c representa $[C(R_{5a})_2]_{m-}$.

- 30 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ o $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$.

- 35 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; y r es 1.

- 40 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que a representa $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$.

- 45 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que en el "sustituyente b", el grupo de unión con el "sustituyente a" está presente en X_{d2} o está presente en un átomo de carbono en la posición alfa de X_{d2} .

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que en el "sustituyente b", el grupo de unión con el "sustituyente a" está presente en X_{d2} .

- 50 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que en el "sustituyente b", el grupo de unión con el "sustituyente a" está presente en X_{d2} ; y en los que p1 es 1.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que $-X_1-$ representa $-(CHR_{12})-NR_1-X_e$ -alcanodiilo C_{1-4} en el que alcanodiilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con hidroxilo o hidroxialquilo C_{1-4} ; o $-X_1-$ representa $-NR_1-X_e$ -alcanodiilo C_{2-4} en el que alcanodiilo C_{2-4} está sustituido opcionalmente con hidroxilo o hidroxialquilo C_{1-4} .

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que $-X_1-$ representa $-(CHR_{12})-NR_1-X_e$ -alcanodiilo C_{1-4} ; o $-X_1-$ representa $-NR_1-X_e$ -alcanodiilo C_{2-4} .

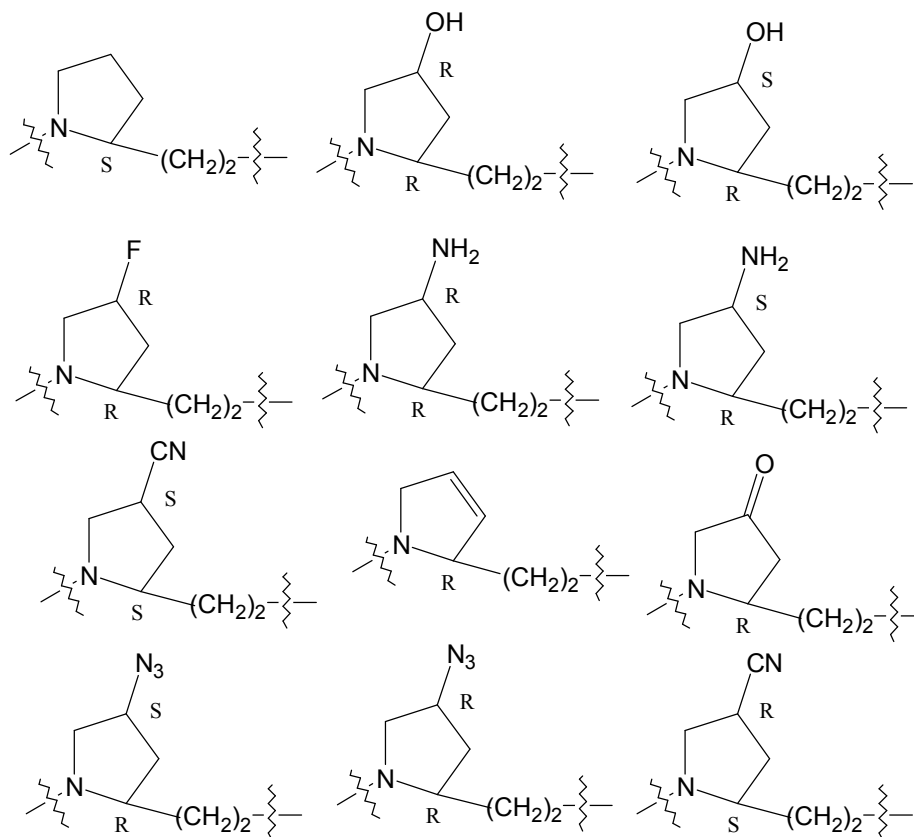
En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que p es 1.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R_3 es H.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R_6 es H.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

$-X_1-$ representa $-(CH_2)_2-NR_1-CH_2$ -alcanodiilo C_{1-4} , $-NR_1-CH_2$ -alcanodiilo C_{2-4} , o $-X_1-$ representa uno de los siguientes grupos en los que $-(CH_2)_2-$ está unido a la "variable a":

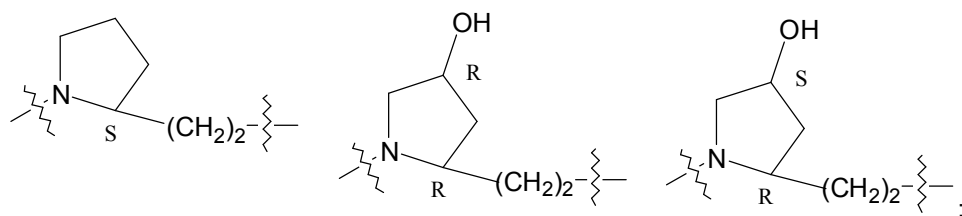


R_1 representa alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ; en particular R_1 representa alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , o alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ;

a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ o $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$; en particular a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; más particularmente a representa $-NR_4-C(=O)-CH_2-$.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

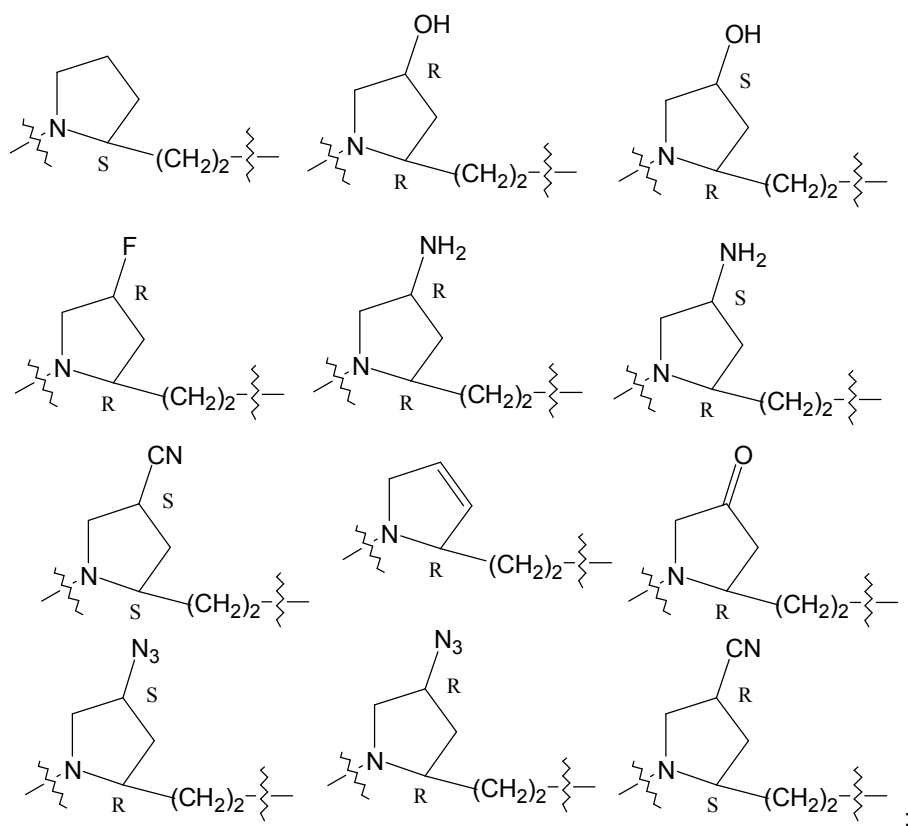
- 5 $-X_1-$ representa $-NH-(CH_2)_3-$, o $-X_1-$ representa uno de los siguientes grupos en los que $-(CH_2)_2-$ está unido a la "variable a":



a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ o $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$; en particular a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; más particularmente a representa $-NR_4-C(=O)-CH_2-$.

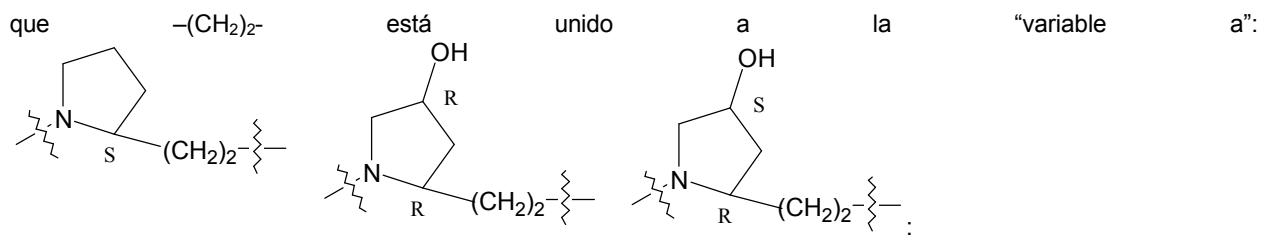
- 10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que $-X_1-$ representa $-CH_2-NR_1-CH_2-$ alcanodiilo C_{1-4-} o $-NR_1-CH_2-$ alcanodiilo C_{1-4-} .

- 15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que $-X_1-$ representa uno de los siguientes grupos en los que $-(CH_2)_2-$ está unido a la "variable a":



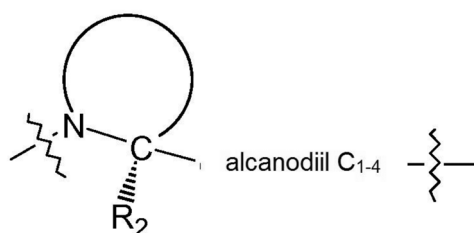
a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ o $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$; en particular a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; más particularmente a representa $-NR_4-C(=O)-CH_2-$.

- 20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que $-X_1-$ representa uno de los siguientes grupos en los

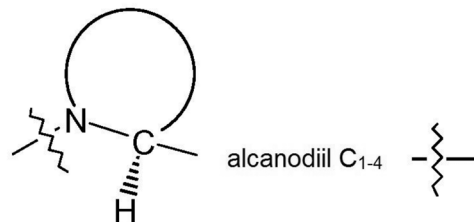


a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ o $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$; en particular a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; más particularmente a representa $-NR_4-C(=O)-CH_2-$.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que si R_1 se toma junto con un R_2 , el enlace hacia el segundo sustituyente R_2 está orientado tal como se indica a continuación:

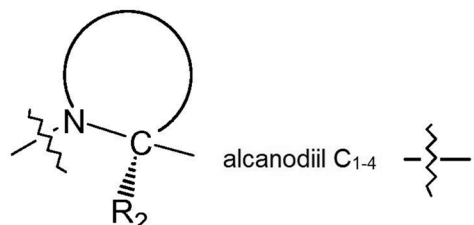


- 10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que si R_1 se toma junto con un R_2 , entonces $-X_1-$ representa el siguiente grupo en el que alcanodiilo C_{1-4} está unido a la "variable a":



- 15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R_1 se toma siempre junto con un R_2 .

- En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R_1 se toma siempre junto con un R_2 , y el enlace hacia el segundo sustituyente R_2 está orientado tal como se muestra a continuación:



- 25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que cada R_3 representa independientemente hidrógeno; oxo; hidroxilo; carboxilo; $-NR_{3a}R_{3b}$; $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hidroxialquilo C_{1-4} ; haloalquilo C_{1-4} ; $-(C=O)-$ alquilo C_{1-4} ; $-C(=O)-O-$ alquilo C_{1-4} en el que dicho alquilo C_{1-4} puede estar sustituido opcionalmente con fenilo; alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con ciano, carboxilo, alquiloilo C_{1-4} , $-C(=O)-O-$ alquilo C_{1-4} , $-O-C(=O)-$ alquilo C_{1-4} , $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, o $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$, hidroxialquiloilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ; alquiloilo C_{1-4} -hidroxialquilo C_{1-4} ; hidroxialquiloilo C_{1-4} -

hidroxialquilo C₁₋₄; o alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con ciano, carboxilo, alquiloilo C₁₋₄, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄, -O-C(=O)-alquilo C₁₋₄, -NR_{3e}R_{3f}, -C(=O)-NR_{3e}R_{3f}, -SO₂-NR_{3e}R_{3f}, R₁₀, -C(=O)-R₁₀, o -SO₂-R₁₀.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que cada R₃ representa independientemente hidrógeno; hidroxialquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄; o alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con ciano o -NR_{3e}R_{3f}, o dos sustituyentes R₃ unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C₂₋₅.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

a representa -NR₄-C(=O)-[C(R_{5b})₂]_r; y

c representa un enlace, -[C(R_{5a})₂]_m-, -O- o -NR_{5a}-.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

a representa -NR₄-C(=O)-[C(R_{5b})₂]_r; r es 1; y

c representa un enlace, -[C(R_{5a})₂]_m-, -O- o -NR_{5a}-.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_a es N;

a representa -NR₄-C(=O)-[C(R_{5b})₂]_r; r es 1; y

c representa un enlace, -[C(R_{5a})₂]_m-, -O- o -NR_{5a}-.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

a representa -NR₄-C(=O)-[C(R_{5b})₂]_r; r es 1; y c representa -[C(R_{5a})₂]_m-.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_a es N;

a representa -NR₄-C(=O)-[C(R_{5b})₂]_r; r es 1; y c representa -[C(R_{5a})₂]_m-.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

a representa -NR₄-C(=O)-[C(R_{5b})₂]_r; r es 1; y c representa -CH₂-.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_a es N;

a representa -NR₄-C(=O)-[C(R_{5b})₂]_r; r es 1; y c representa -CH₂-.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C₂₋₅ o -(CH₂)_p-O-(CH₂)_p-, en particular alcanodiilo C₂₋₅.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_a es N; y en los que dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar; alcanodiilo C₂₋₅ o -(CH₂)_p-O-(CH₂)_p-, en particular alcanodiilo C₂₋₅.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

5 a representa $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; y en los que dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} o $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$, en particular alcanodiilo C_{2-5} .

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_a es N;

10 a representa $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; y en los que dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} o $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$, en particular alcanodiilo C_{2-5} .

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

15 a representa $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; r es 1; y en los que los dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} o $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$, en particular alcanodiilo C_{2-5} .

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_a es N;

20 a representa $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; r es 1; y en los que los dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} o $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$, en particular alcanodiilo C_{2-5} .

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

25 a representa $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; r es 1; en los que los dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} o $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$, en particular alcanodiilo C_{2-5} ; y c representa $-\text{CH}_2-$.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_a es N;

30 a representa $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; r es 1; en los que los dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} o $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$, en particular alcanodiilo C_{2-5} ; y c representa $-\text{CH}_2-$.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

35 $-\text{X}_1-$ representa $-\text{NR}_1-\text{X}_e$ -alcanodiilo C_{1-4} en el que dicho resto alcanodiilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con hidroxilo o hidroxialquilo C_{1-4} ;

$-\text{X}_e$ representa $-\text{C}(\text{R}_2)_2-$; y

40 R_1 se toma junto con R_2 para formar alcanodiilo C_{1-4} o alquenodiilo C_{2-4} , estando cada uno de dicho alcanodiilo C_{1-4} y alquenodiilo C_{2-4} sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N_3 , hidroxialquilo C_{1-4} , $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_7\text{R}_8$, o $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_7\text{R}_8$.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_a es N;

45 $-\text{X}_1-$ representa $-\text{NR}_1-\text{X}_e$ -alcanodiilo C_{1-4} en el que dicho resto alcanodiilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con hidroxilo o hidroxialquilo C_{1-4} ;

$-\text{X}_e$ representa $-\text{C}(\text{R}_2)_2-$; y

50 R_1 se toma junto con R_2 para formar alcanodiilo C_{1-4} o alquenodiilo C_{2-4} , estando cada uno de dicho alcanodiilo C_{1-4} y alquenodiilo C_{2-4} sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N_3 , hidroxialquilo C_{1-4} , $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_7\text{R}_8$, o $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_7\text{R}_8$.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

5 -X₁- representa -NR₁-X_e-alcanodiilo C₁₋₄- en el que dicho resto alcanodiilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con hidroxilo o hidroxialquilo C₁₋₄;

-X_e- representa -C(R₂)₂-; y

R₁ se toma junto con R₂ para formar alcanodiilo C₁₋₄ sustituido con 1 sustituyente hidroxilo.

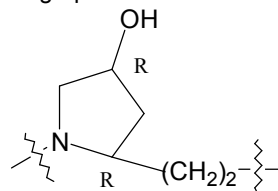
10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_a es N;

-X₁- representa -NR₁-X_e-alcanodiilo C₁₋₄- en el que dicho resto alcanodiilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con hidroxilo o hidroxialquilo C₁₋₄;

-X_e- representa -C(R₂)₂-; y

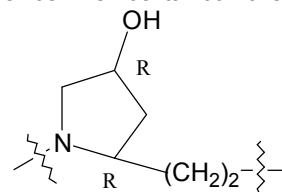
R₁ se toma junto con R₂ para formar alcanodiilo C₁₋₄ sustituido con 1 sustituyente hidroxilo.

15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se



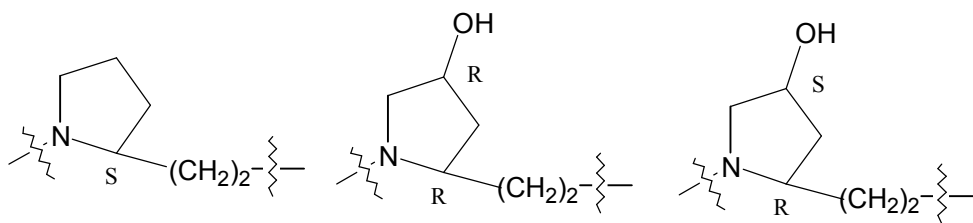
menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que -X₁- representa (CH₂)₂- está unido a la "variable a".

20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se

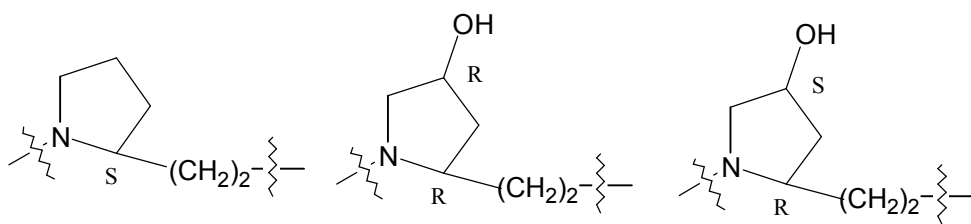


menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_a es N; y -X₁- representa en el que -(CH₂)₂- está unido a la "variable a".

25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que -X₁- representa uno de los siguientes grupos en los que -(CH₂)₂- está unido a la "variable a":



30 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_a es N; y -X₁- representa uno de los siguientes grupos en los que -(CH₂)₂- está unido a la "variable a":



En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

- 5 a representa $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; r es 1; en los que los dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} ;

c representa $-\text{CH}_2-$;

$-\text{X}_1-$ representa $-\text{NR}_1-\text{X}_e$ -alcanodiilo C_{1-4} - en el que dicho resto alcanodiilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con hidroxilo o hidroxialquilo C_{1-4} ;

- 10 $-\text{X}_e-$ representa $-\text{C}(\text{R}_2)_{2-}$; y

R_1 se toma junto con R_2 para formar alcanodiilo C_{1-4} sustituido con 1 sustituyente hidroxilo.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_a es N;

- 15 a representa $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; r es 1; en los que los dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} ;

c representa $-\text{CH}_2-$;

$-\text{X}_1-$ representa $-\text{NR}_1-\text{X}_e$ -alcanodiilo C_{1-4} - en el que dicho resto alcanodiilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con hidroxilo o hidroxialquilo C_{1-4} ;

- 20 $-\text{X}_e-$ representa $-\text{C}(\text{R}_2)_{2-}$; y

R_1 se toma junto con R_2 para formar alcanodiilo C_{1-4} sustituido con 1 sustituyente hidroxilo.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

- 25 a representa $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; r es 1; en los que los dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} ;

c representa $-\text{CH}_2-$;

$-\text{X}_1-$ representa $-\text{NR}_1-\text{X}_e$ -alcanodiilo C_{1-4} - en el que dicho resto alcanodiilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con hidroxilo o hidroxialquilo C_{1-4} ;

- 30 $-\text{X}_e-$ representa $-\text{C}(\text{R}_2)_{2-}$; y

R_1 se toma junto con R_2 para formar alcanodiilo C_{1-4} o alquendiilo C_{2-4} , estando cada uno de dicho alcanodiilo C_{1-4} y alquendiilo C_{2-4} sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N_3 , hidroxialquilo C_{1-4} , $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_7\text{R}_8$, o $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_7\text{R}_8$.

- 35 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_a es N;

a representa $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; r es 1; en los que los dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} ;

- 40 c representa $-\text{CH}_2-$;

-X₁- representa -NR₁-X_e-alcanodiilo C₁₋₄- en el que dicho resto alcanodiilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con hidroxilo o hidroalquilo C₁₋₄;

$-X_e$ representa $-C(R_2)_2$; y

R₁ se toma junto con R₂ para formar alcanodiilo C₁₋₄ o alquendiilo C₂₋₄, estando cada uno de dicho

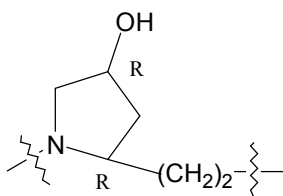
- 5 alcanodiilo C₁₋₄ y alquenodiilo C₂₋₄ sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N₃, hidroxialquilo C₁₋₄, -NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NH-SO₂-NR₇R₈, -C(=O)-NR₇R₈, o -NH-C(=O)-NR₇R₈.

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

- 10 menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

a representa $-\text{NR}_4\text{-C(=O)-[C(R}_{5b})_2]_r-$; r es 1; en los que los dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} ;

c representa $-\text{CH}_2-$; y

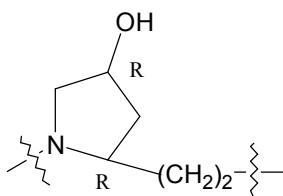


-X₁- representa $\text{R} - \{(\text{CH}_2)_2\}_n -$ en el que $-(\text{CH}_2)_2-$ está unido a la "variable a".

- 15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_a es N;

a representa $\text{-NR}_4\text{-C(=O)-[C(R}_{5b})_2]_r\text{-}$; r es 1; en los que los dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} ;

- 20 c representa $-\text{CH}_2-$; y



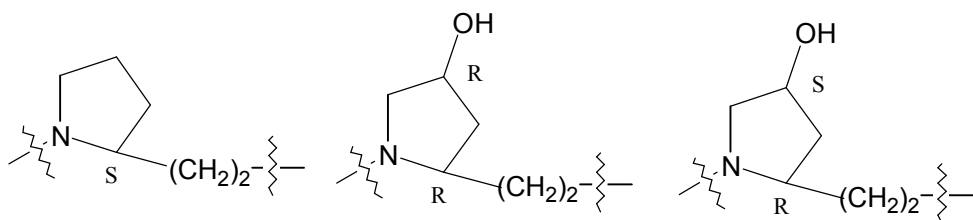
-X₁- representa $\text{R}-(\text{CH}_2)_2-\text{}$ en el que $-(\text{CH}_2)_2-$ está unido a la "variable a".

En una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que:

- 25 a representa $\text{--NR}_4\text{--C(=O)--[C(R}_{5b}\text{)}_2]_r\text{--}$; r es 1; en los que los dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} ;

c representa $-\text{CH}_2-$; y

-X₁- representa uno de los siguientes grupos en los que -(CH₂)₂- está unido a la "variable a":

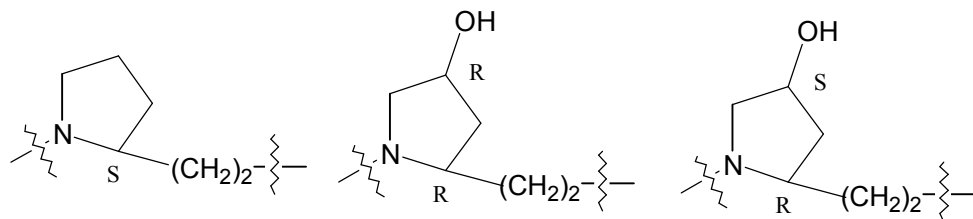


- 30 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X_a es N;

a representa $\text{--NR}_4\text{--C(=O)--[C(R}_{5b}\text{)}_2\text{]}_r\text{--}$; r es 1; en los que los dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} ;

c representa $\text{--CH}_2\text{--}$; y

$\text{--X}_1\text{--}$ representa uno de los siguientes grupos en los que $\text{--(CH}_2\text{)}_2\text{--}$ está unido a la "variable a":



En una realización, la presente invención se refiere a un subgrupo de fórmula (I) tal como se define en los esquemas de reacción generales.

En una realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos 2, 6, 10, 23, 33, 36, 44, 46, 47, 53, 54, 55, 56, 57, 59, 62, 65, 66, 76, 104, y 107, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

En una realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos 43, 107, 1, 62, 57, 56, 64, 20, 22, 81, 65, 53, 97, 11, 35, 52, 89, 96 y 50, tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo constituido por cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo,

tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

y las bases libres, solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se considera que todas las combinaciones posibles de las realizaciones indicadas anteriormente quedan incluidas en el alcance de esta invención.

Métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I)

En esta sección, al igual que en todas las demás secciones, a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la fórmula (I) también incluyen todos los demás subgrupos y ejemplos de esta tal como se ha definido en la presente.

La preparación general de algunos ejemplos típicos de los compuestos de fórmula (I) se describe más adelante y en los ejemplos específicos, y generalmente estos se preparan a partir de materiales de partida que están comercializados o se preparan mediante procesos de síntesis convencionales utilizados comúnmente por los expertos en la técnica. Se pretende que los siguientes esquemas únicamente representen ejemplos de la invención y no se pretende que limiten la invención de ningún modo.

Como alternativa, los compuestos de la presente invención también pueden prepararse mediante protocolos de reacción análogos, tal como se describe en los esquemas generales a continuación, combinados con procesos de síntesis convencionales utilizados comúnmente por los expertos en el campo de la química orgánica. Adicionalmente, también pueden prepararse compuestos de la presente invención mediante protocolos de reacción análogos tal como se describe en los esquemas generales a continuación en combinación con métodos descritos en el documento WO2009112439. También pueden prepararse materiales de partida mediante métodos tal como se describe en la bibliografía, por ejemplo, mediante los procedimientos descritos en los documentos WO2009150230, WO2004105765, WO2005058318, WO2005058913, WO2006061415, WO2006061417, WO2009016132, WO2008155421 y WO2007003525.

El experto comprenderá que en las reacciones descritas en los esquemas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino (por ejemplo NHR_4 en un producto intermedio de fórmula (XXIII-a)), o carboxilo, cuando éstos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual. Esto se ilustra en los ejemplos específicos. Los grupos protectores se podrán eliminar en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

El experto comprenderá que en las reacciones descritas en los esquemas, puede ser aconsejable o necesario realizar la reacción en una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, en una atmósfera de gas N_2 , por ejemplo, cuando se utiliza NaH en la reacción.

- 5 Será evidente para el experto que puede que sea necesario enfriar la mezcla de reacción antes del tratamiento final de la reacción (esto se refiere a la serie de manipulaciones requeridas para aislar y purificar el/los producto(s) de una reacción química tal como, por ejemplo, extinción, cromatografía en columna, extracción).

El experto comprenderá que calentar la mezcla de reacción con agitación puede mejorar el resultado de la reacción. En algunas reacciones se puede utilizar calentamiento por microondas en lugar del calentamiento convencional para reducir el tiempo de reacción global.

- 10 El experto comprenderá que otra secuencia de las reacciones químicas que se muestran en los siguientes esquemas también podrá dar como resultado el compuesto de fórmula (I) deseado.

El experto comprenderá que los productos intermedios y compuestos finales que se muestran en los siguientes esquemas pueden funcionalizarse adicionalmente de acuerdo con métodos bien conocidos por el experto en la técnica. En la parte experimental específica se muestran ejemplos.

- 15 El experto comprenderá que pueden prepararse más compuestos de fórmula (I) utilizando protocolos de síntesis análogos tal como se describe en los esquemas a continuación. Por ejemplo, normalmente también pueden utilizarse esquemas generales en los que $(SO_2)_{p3}$ no está presente en el grupo de unión X_1 , para preparar compuestos con $(SO_2)_{p3}$ como parte del grupo de unión X_1 .

- 20 En el caso de que uno de los materiales de partida esté disponible como forma de sal, el experto comprenderá que puede ser necesario tratar en primer lugar la sal con una base, tal como por ejemplo DIPEA.

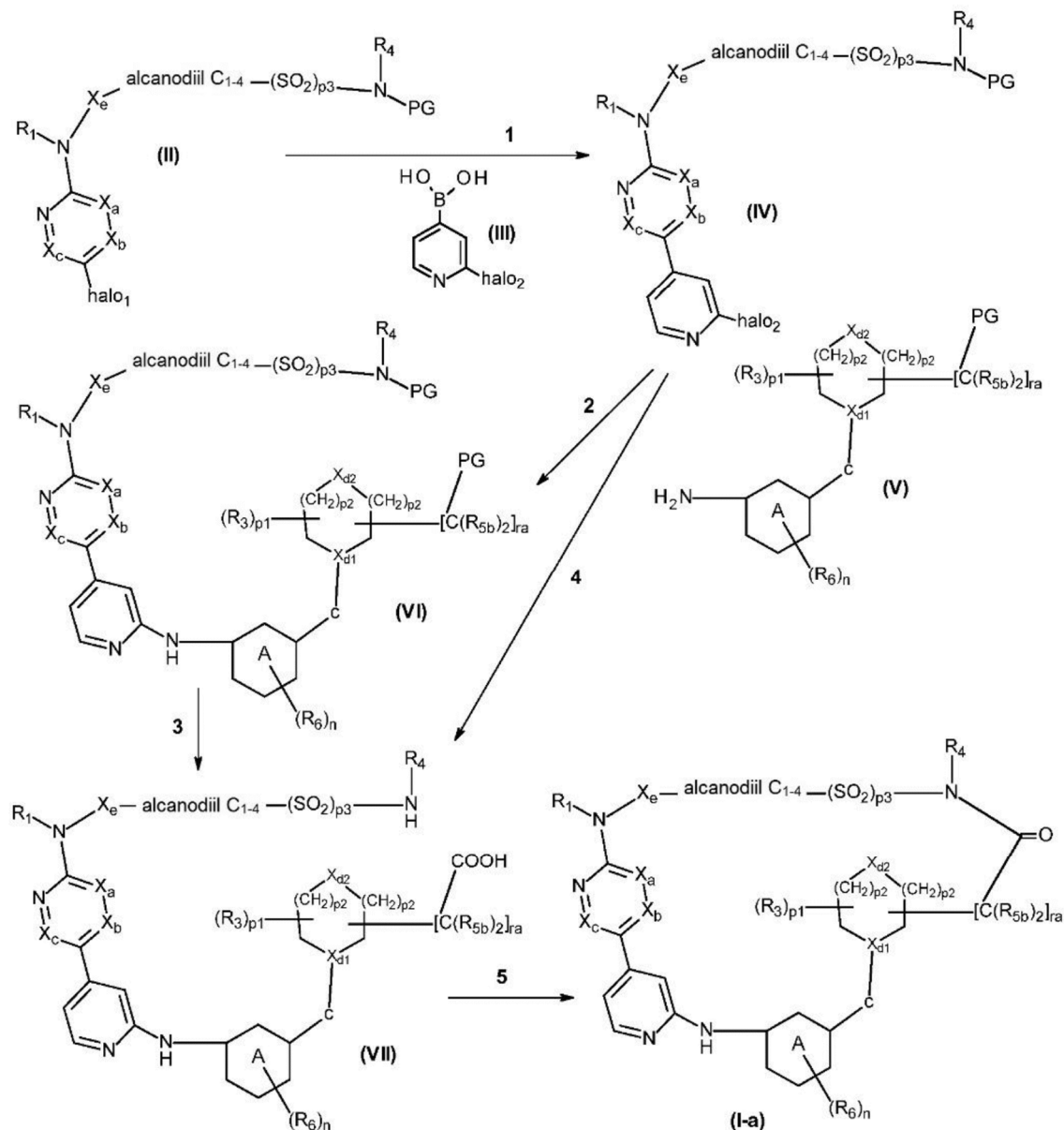
Aunque no se muestra en los esquemas generales, los anillos en la posición del anillo b también pueden contener enlaces adicionales para formar un anillo en puente de acuerdo con el alcance.

- 25 En los siguientes esquemas, el resto alcanodiilo C_{1-4} en los productos intermedios y los compuestos finales, tal como por ejemplo el resto alcanodiilo C_{1-4} en el grupo de unión $-X_1-$, está sustituido opcionalmente tal como se define en el alcance.

Todas las variables se definen tal como se ha mencionado anteriormente en la presente a menos que se indique lo contrario o que sea obvio a partir del contexto

En general, pueden prepararse compuestos de fórmula (I-a) de acuerdo con el esquema 1:

Esquema 1



En el esquema 1, "halo₁" se define como Br, I o Cl; "halo₂" se define como Cl o F; "PG" se define como grupo protector, tal como por ejemplo *tert*-butoxicarbonilo (Boc), metoxicarbonilo o etoxicarbonilo; y "ra" se define como 1 ó 2. Todas las otras variables del esquema 1 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el esquema 1, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en una mezcla adecuada de disolventes tales como por ejemplo agua/dioxano, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo Na₂CO₃, en presencia de un catalizador tal como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)palladio (Pd(PPh₃)₄);

2 (sólo cuando halo₂ es Cl): aminación de Buchwald-Hartwig; reacción entre un producto intermedio de fórmula (IV) y (V), normalmente en un disolvente adecuado tal como por ejemplo dioxano, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo Cs₂CO₃, en presencia de un catalizador tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd₂(dba)₃), en presencia de un ligando tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Phos);

3: en presencia de un ácido tal como por ejemplo ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente tal como por ejemplo DCM; o

alternativamente en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl en un disolvente tal como por ejemplo 1,4-dioxano opcionalmente en presencia de agua; o

alternativamente primero en presencia de una base tal como por ejemplo NaOH, y posteriormente en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl, en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF;

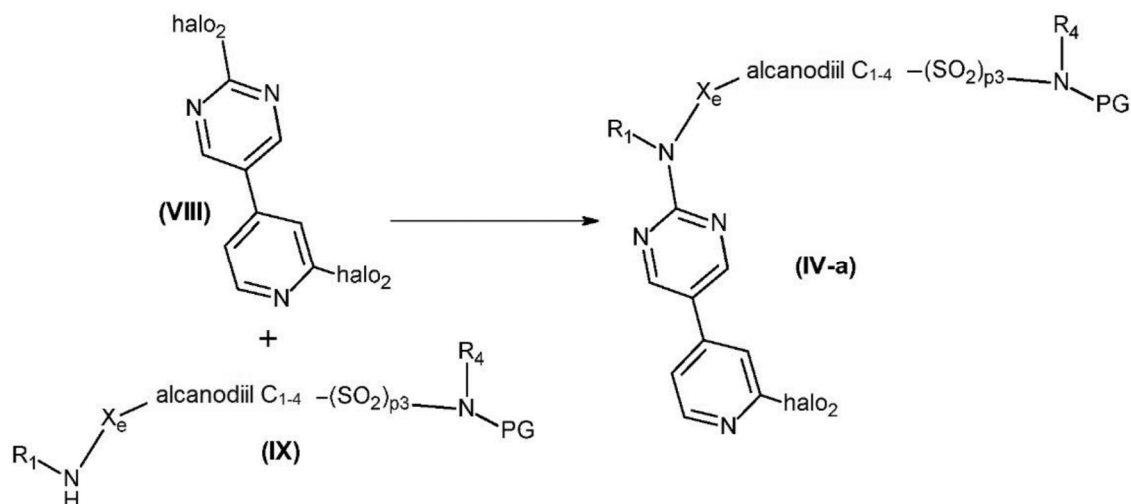
4: reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (IV) con un producto intermedio de fórmula (V) en condiciones ácidas; normalmente en un disolvente adecuado tal como por ejemplo n-butanol, en presencia de un ácido tal como HCl (por ejemplo* una solución 6 M de HCl en 2-propanol);

5: en presencia de un agente de acoplamiento tal como por ejemplo cianofosfonato de dietilo, hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(tripirolidin-1-il)fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazol-1-io (HBTU) o hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-io (HATU) en presencia de una base tal como por ejemplo trietilamina (Et₃N) o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente adecuado tal como por ejemplo DMF.

Los productos intermedios de fórmula (II), (III) y (V) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante medios convencionales obvios para los expertos en la técnica o tal como se describe en la parte experimental específica.

Un producto intermedio de fórmula (IV) en la que X_a es N y X_b y X_c son CH, denominado en la presente producto intermedio de fórmula (IV-a), puede prepararse alternativamente de acuerdo con el método descrito en el esquema 1a:

Esquema 1a

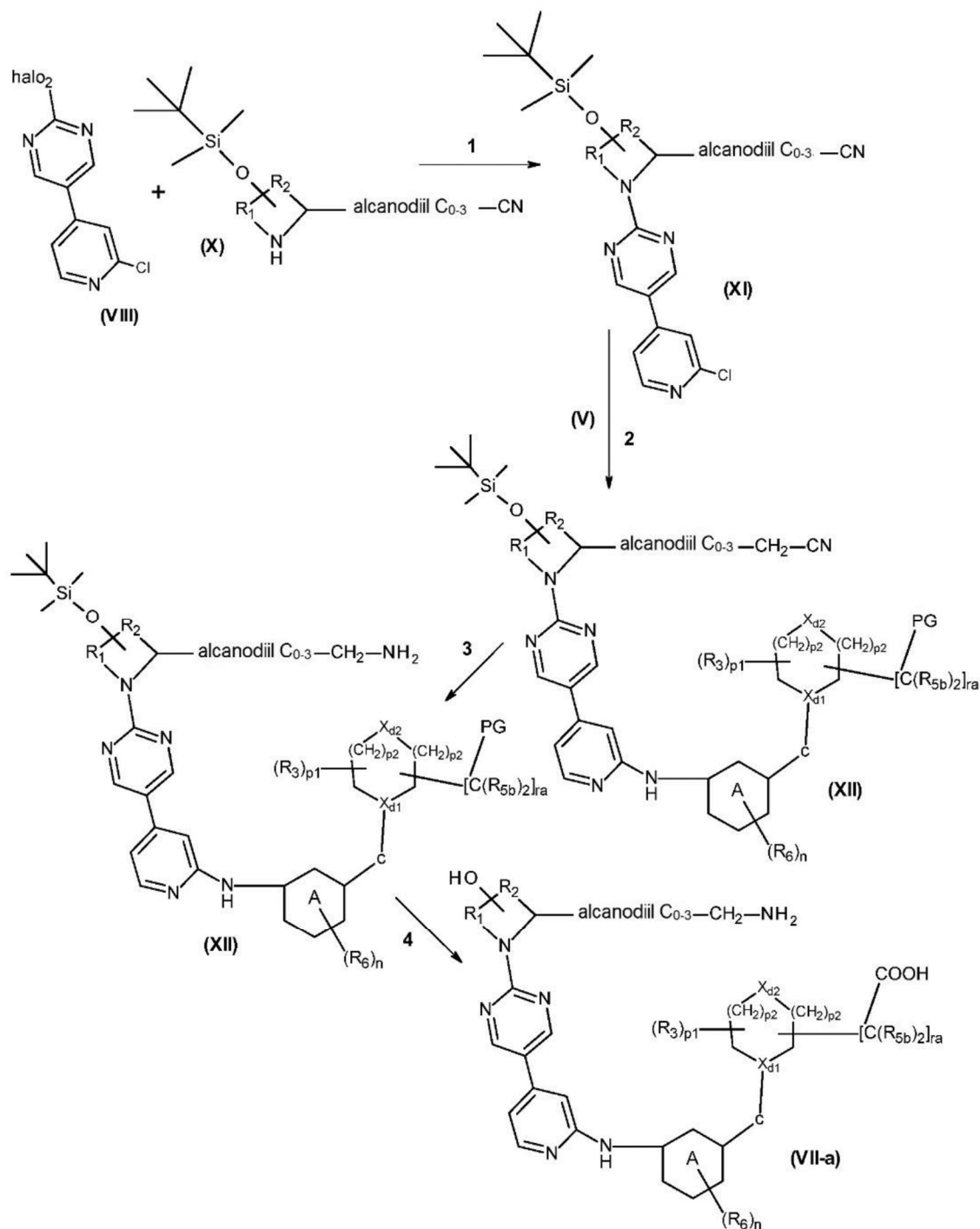


En el esquema 1a, "halo₂" se define como F o Cl; "PG" se define como un grupo protector tal como por ejemplo *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo; y todas las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Los productos intermedios de fórmula (VIII) y (IX) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante medios convencionales obvios para los expertos en la técnica o tal como se describe en la parte experimental específica.

Un producto intermedio de fórmula (VII) en la que X_a es N y X_b y X_c son CH, y en la que R₁ y un R₂ se toman juntos para formar alcanodiilo C₁₋₄ o alquendiilo C₂₋₄, estando cada uno sustituido con hidroxilo, en la que p₃ es 0, y en la que R₄ es hidrógeno, denominado en la presente producto intermedio de fórmula (VII-a), puede prepararse alternativamente de acuerdo con el método descrito en el esquema 1b:

Esquema 1b



En el esquema 1b, "halo₂" se define como Cl o F; "PG" se define como un grupo protector tal como por ejemplo *tert*-butoxicarbonilo, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo; y todas las demás variables se definen tal como se mencionó anteriormente.

En el esquema 1, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (VIII) y (X) en presencia de una base tal como por ejemplo Na_2CO_3 , trietilamina (Et_3N) o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente adecuado tal como por ejemplo DMF;

2: reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (XI) y (V) en un disolvente adecuado tal como por ejemplo *tert*-butanol, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , en presencia de un

metal tal como $(\text{Pd}_2(\text{dba})_3)$, en presencia de un ligando tal como X-Phos (díciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina);

- 5 **3:** reducción del grupo ciano en presencia de atmósfera de gas H_2 en un disolvente adecuado tal como por ejemplo metanol (MeOH) en presencia de una base tal como por ejemplo NH_4OH , en presencia de un catalizador tal como por ejemplo níquel de Raney;

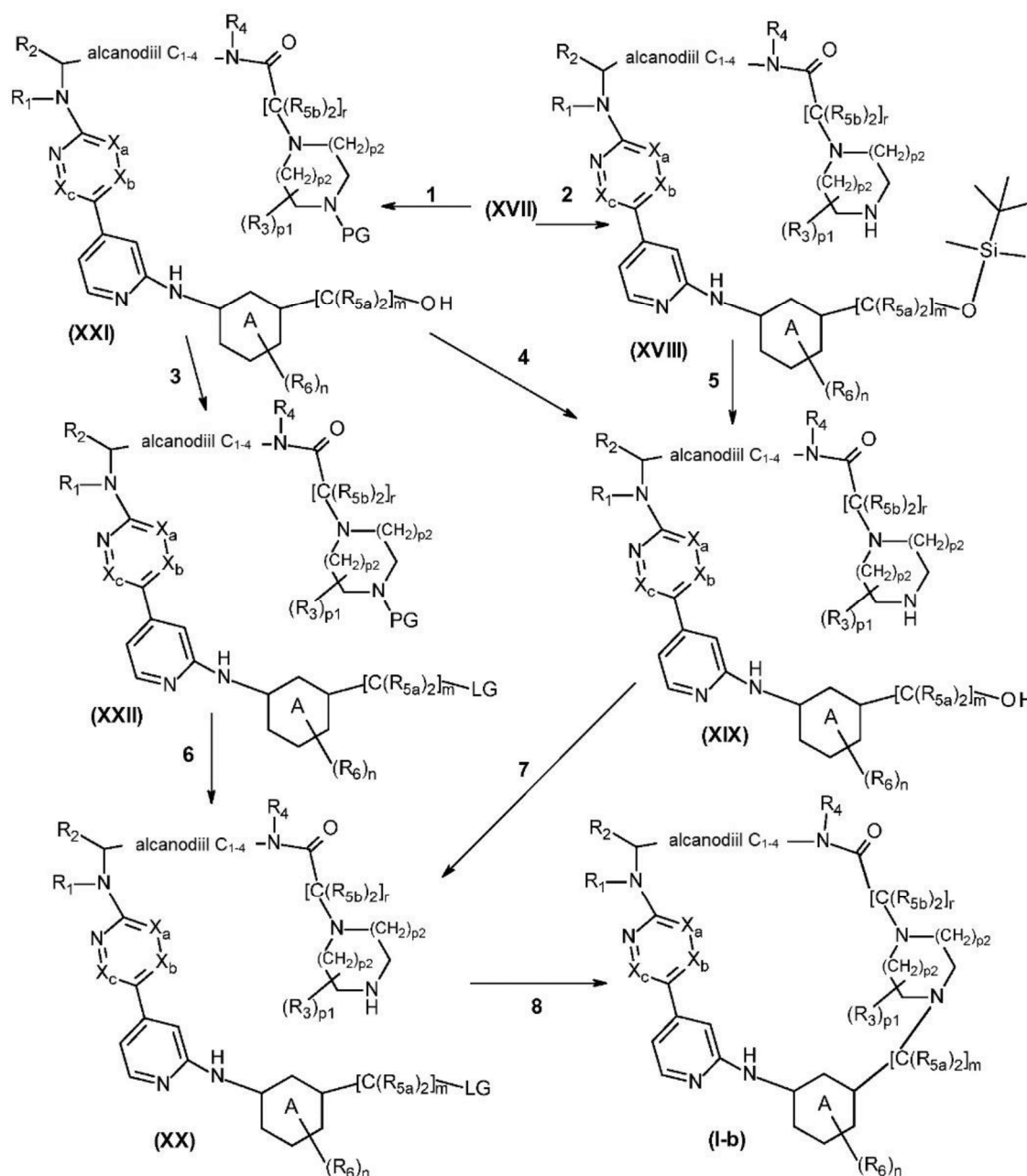
4: en presencia de un ácido tal como por ejemplo ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente tal como por ejemplo DCM; o

alternativamente en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl en un disolvente tal como por ejemplo 1,4-dioxano opcionalmente en presencia de agua; o

- 10 alternativamente primero en presencia de una base tal como por ejemplo NaOH, y posteriormente en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl, en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF.

Los productos intermedios de fórmula (VIII) y (X) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante medios convencionales obvios para los expertos en la técnica o tal como se describe en la parte experimental específica.

- 15 En general, pueden prepararse compuestos de fórmula (I-b) de acuerdo con el esquema 2:



En el esquema 2, "PG" es tal como se definió anteriormente y en este esquema también puede ser adicionalmente un grupo bencilo; "LG" significa grupo saliente tal como por ejemplo cloro o mesilato; y todas las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

- 5 El experto reconocerá que los grupos protectores pueden convertirse fácilmente unos en otros utilizando reacciones bien conocidas tal como se ilustra en los ejemplos específicos.

En el esquema 2, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

- desprotección del grupo hidroxilo mediante adición de un agente desprotector apropiado tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF;
- desprotección del resto piperazinilo en presencia de atmósfera de gas H_2 y un catalizador tal como por ejemplo Pd/C (por ejemplo al 5% en peso o al 10% en peso) en un disolvente adecuado tal como por ejemplo MeOH;
- introducción de un grupo saliente (LG) utilizando cloruros de sulfonilo tales como por ejemplo cloruro de metanosulfonilo (MsCl) o cloruro de p-toluenosulfonilo (TsCl) en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo DIPEA, en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo DCM;

4: desprotección del resto piperazinilo en presencia de un ácido tal como por ejemplo TFA en un disolvente tal como por ejemplo DCM; o alternatively en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl en un disolvente tal como por ejemplo 1,4-dioxano opcionalmente en presencia de agua;

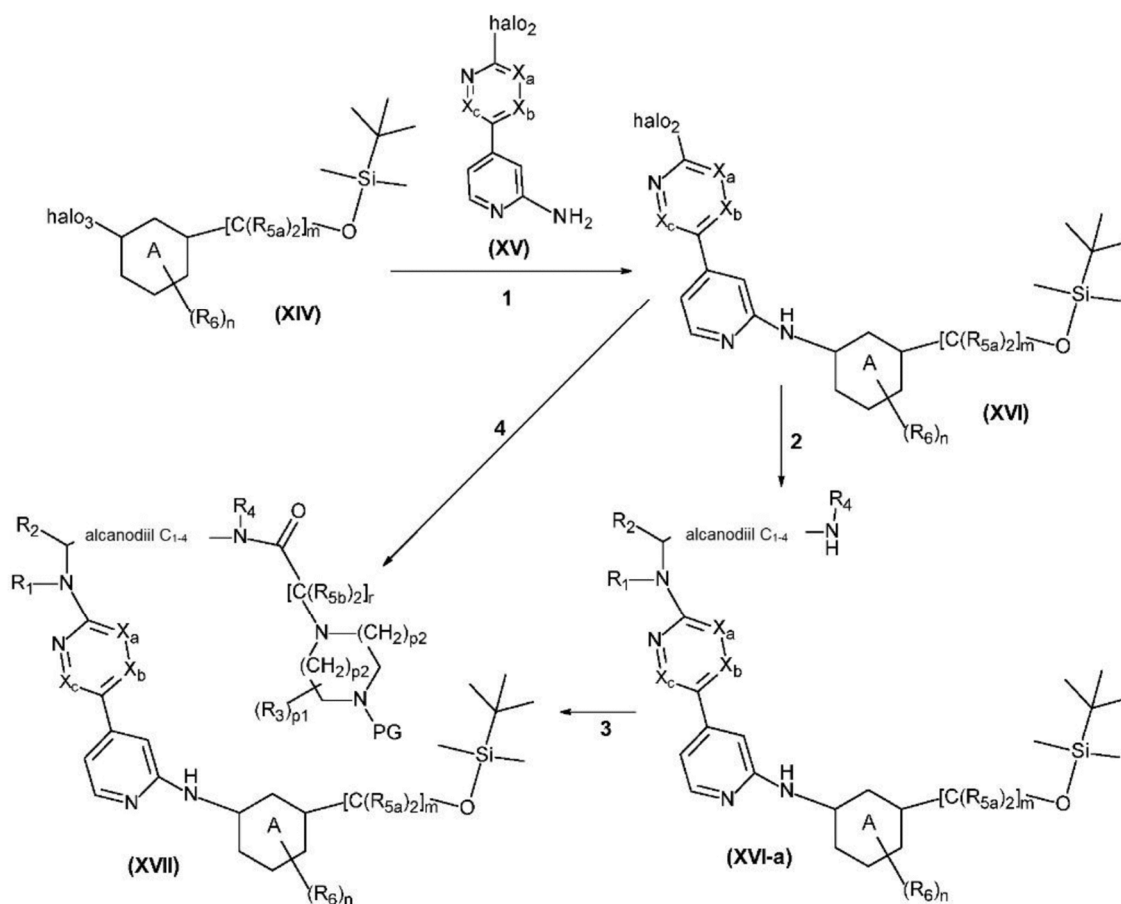
5: en presencia de un agente desprotector tal como por ejemplo TBAF en THF; o alternatively en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl en H₂O; o alternatively en presencia de CH₃COOH opcionalmente en presencia de agua;

6: desprotección del resto piperazinilo en presencia de un ácido tal como por ejemplo TFA en un disolvente tal como por ejemplo DCM; o alternatively en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl en un disolvente tal como por ejemplo 1,4-dioxano opcionalmente en presencia de agua;

10 7: introducción de un grupo saliente (LG) utilizando por ejemplo cloruro de tionilo en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,2-dicloroetano;

8: en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K₂CO₃, en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo DMF;

En general, un producto intermedio de fórmula (XVII) puede prepararse de acuerdo con el esquema 2b:

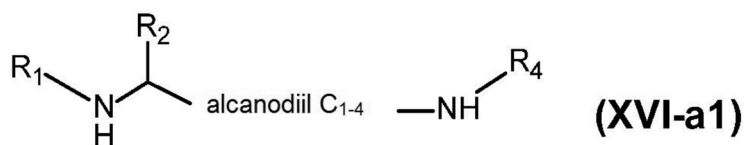


En el esquema 2b, "PG" es tal como se definió anteriormente y en este esquema también puede ser adicionalmente un grupo bencilo; "halo₃" se define como Br o I; "halo₂" es tal como se definió anteriormente en los esquemas de reacción generales; y todas las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el esquema 2b, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

20 1: en un disolvente o una mezcla de disolventes tal como dioxano/THF, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo Cs₂CO₃, en presencia de un catalizador tal como por ejemplo acetato de Pd(II), junto con un ligando tal como 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno;

2: reacción con un producto intermedio de fórmula (XVI-a1):

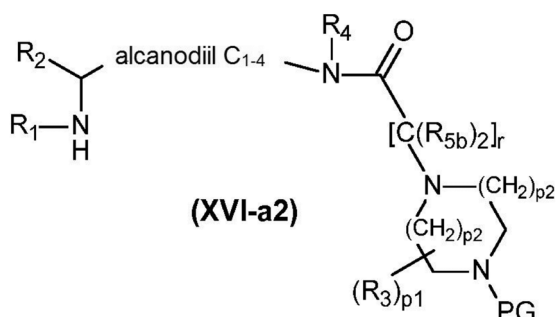


opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 , opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo DMA o NMP, o en una mezcla de disolventes tal como por ejemplo DMA/DMSO ("DMSO" significa dimetilsulfóxido);

- 5 **3:** en primer lugar reacción con un producto intermedio de fórmula (XVII-a) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo Et_3N , en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo CH_3CN ; y posteriormente adición de (XVII-b) a la mezcla:



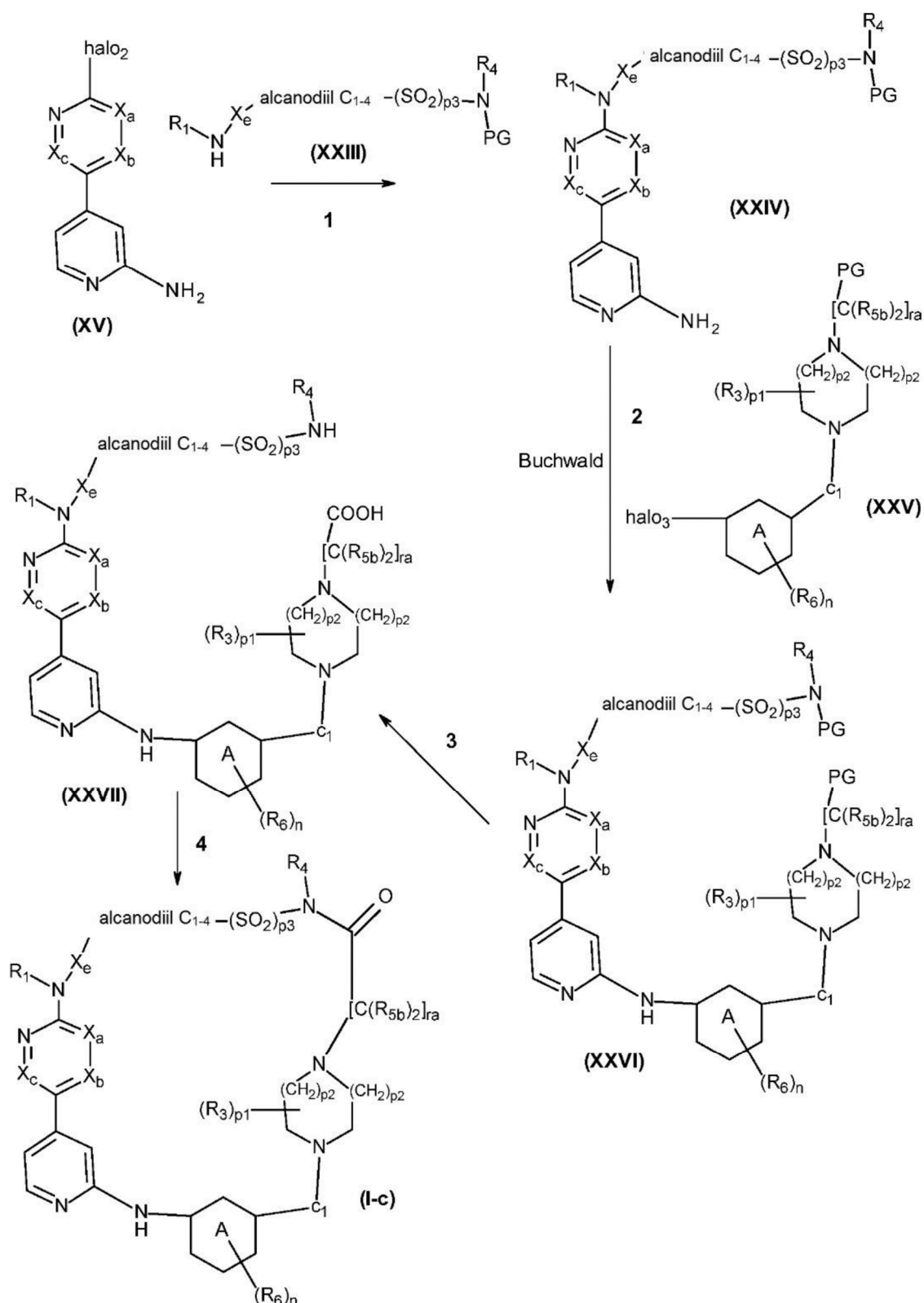
- 4:** reacción con un producto intermedio de fórmula (XVI-a2):



en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo DMF.

Los materiales de partida en el esquema 2b están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante medios convencionales obvios para los expertos en la técnica o tal como se describe en la parte experimental específica.

En general, pueden prepararse compuestos de fórmula (I-c) de acuerdo con el esquema 3:



En el esquema 3, "halo₂" y "halo₃" son tal como se definieron anteriormente; "PG" se define como un grupo protector tal como por ejemplo *tert*-butoxicarbonilo, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo; "c₁" se define como un enlace, $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2\text{m}^-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, o $-\text{SO}-$; y todas las demás variables se definen tal como se mencionó anteriormente.

5 En el esquema 3, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (XV) y (XXIII) en un disolvente adecuado tal como por ejemplo CH_3CN ;

2: aminación de Buchwald-Hartwig; reacción entre un producto intermedio de fórmula (XXIV) y (XXV), normalmente en un disolvente adecuado tal como por ejemplo dioxano, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo Cs_2CO_3 , en presencia de un catalizador tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), en presencia de un ligando tal como por ejemplo (S-Phos);

5 **3:** en presencia de un ácido tal como por ejemplo ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente tal como por ejemplo DCM; o

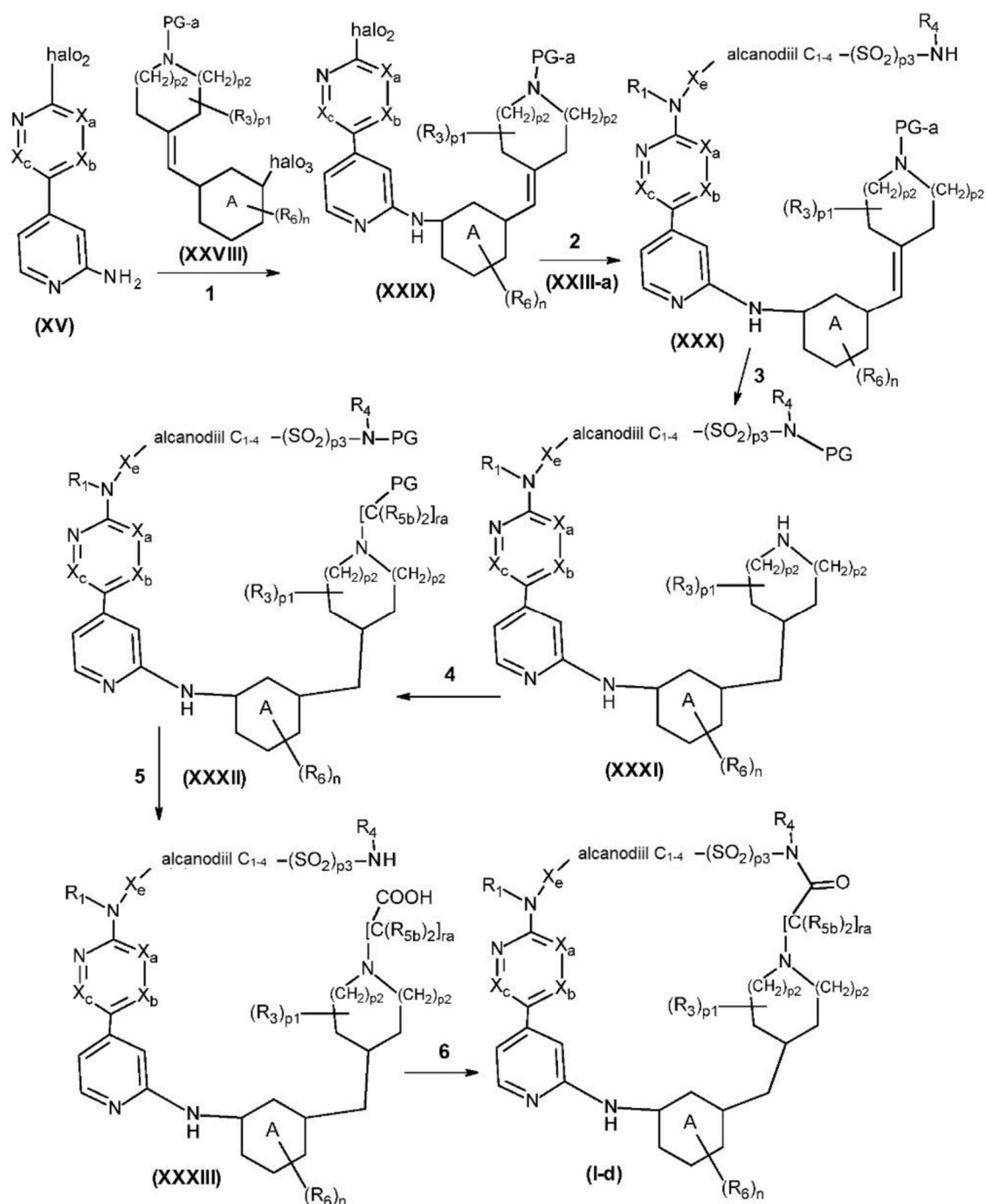
alternativamente en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl en un disolvente tal como por ejemplo 1,4-dioxano opcionalmente en presencia de agua; o

10 alternativamente primero en presencia de una base tal como por ejemplo NaOH, y posteriormente en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl, en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF;

15 **4:** en presencia de un agente de acoplamiento tal como por ejemplo cianofosfonato de dietilo, hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(tripirolidin-1-il)fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazol-1-io (HBTU) o hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-io (HATU) en presencia de una base tal como por ejemplo trietilamina (Et_3N) o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente adecuado tal como por ejemplo DMF.

Los materiales de partida del esquema 3 están comercializados o pueden prepararse mediante medios estándar obvios para los expertos en la técnica o tal como se describe en la parte experimental específica.

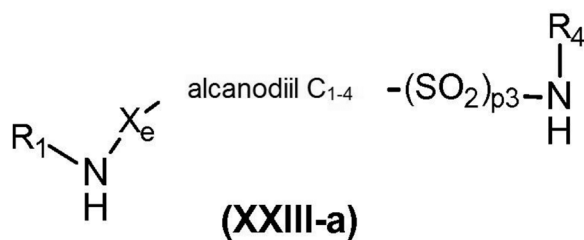
En general, pueden prepararse compuestos de fórmula (I-d) de acuerdo con el esquema 4:



En el esquema 4, "PG", "halo₂" y "halo₃" son tal como se definieron anteriormente, "PG-a" también puede ser adicionalmente un grupo bencilo; y todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente.

En el esquema 4, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

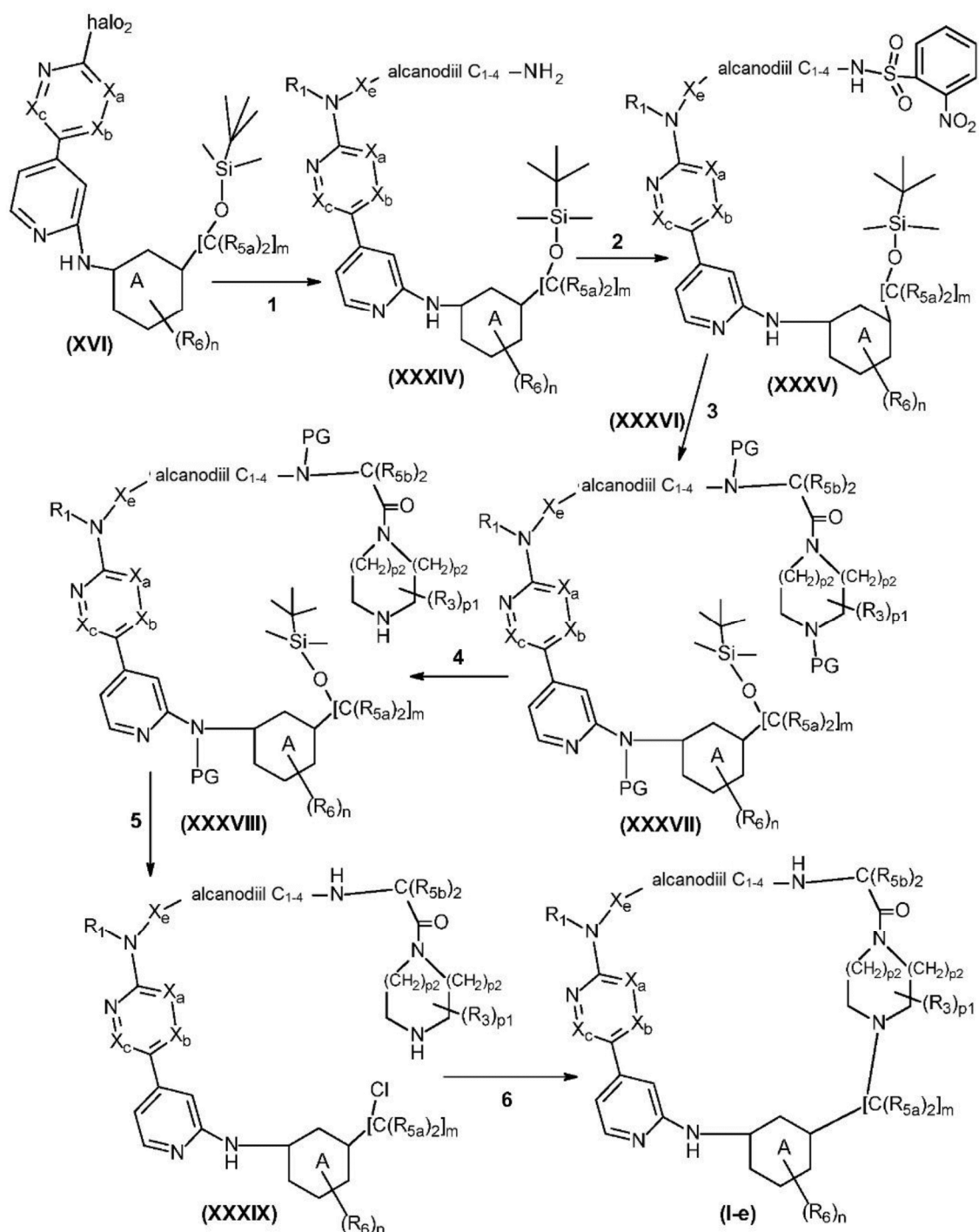
- 5 **1:** en un disolvente o una mezcla de disolventes tal como dioxano/THF, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo Cs₂CO₃, en presencia de un catalizador tal como por ejemplo acetato de Pd(II), junto con un ligando tal como 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno;
- 2:** reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (XXIX) y un producto intermedio de fórmula (XXIII-a);



opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 , opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo *N,N*-dimetilacetamida (DMA) o 1-metil-2-pirolidinona (NMP) o mezcla de disolventes tal como por ejemplo DMA/DMSO ("DMSO" significa dimetilsulfóxido);

- 5 **3:** primero, en el caso de que aún no esté presente ningún grupo protector en NR_4 , se introduce un grupo protector en NR_4 mediante reacción con anhídrido de *terc*-butoxicarbonilo en un disolvente adecuado tal como por ejemplo DCM; después una reacción de reducción en presencia de atmósfera de gas H_2 y un catalizador tal como por ejemplo Pd/C (por ejemplo al 5% en peso o al 10% en peso) en un disolvente adecuado tal como por ejemplo MeOH o THF;
- 10 **4:** se introduce un sustrato con un grupo protector en el átomo de nitrógeno del piperidinilo utilizando por ejemplo bromoacetato de *terc*-butilo, en presencia de una base tal como por ejemplo K_2CO_3 , en un disolvente adecuado tal como DMF;
- 5:** en presencia de un ácido tal como por ejemplo ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente tal como por ejemplo DCM; o
- 15 **5:** en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl en un disolvente tal como por ejemplo 1,4-dioxano opcionalmente en presencia de agua; o
- alternativamente primero en presencia de una base tal como por ejemplo NaOH, y posteriormente en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl, en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF;
- 20 **6:** en presencia de un agente de acoplamiento tal como por ejemplo cianofosfonato de dietilo, hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(tripirolidin-1-il)fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazol-1-io (HBTU) o hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-io (HATU) en presencia de una base tal como por ejemplo trietilamina (Et_3N) o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente adecuado tal como por ejemplo DMF.

En general, pueden prepararse compuestos de fórmula (I-e) de acuerdo con el esquema 5:

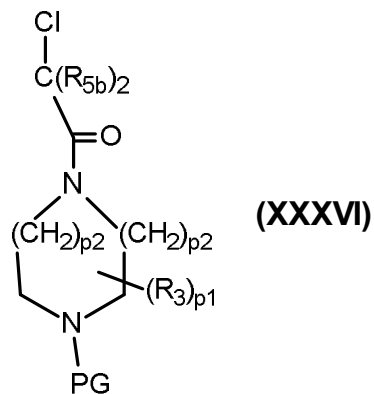


En el esquema 5, "PG" es tal como se definió anteriormente; "halo" se define como Br, Cl o F; y todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente.

En el esquema 5, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

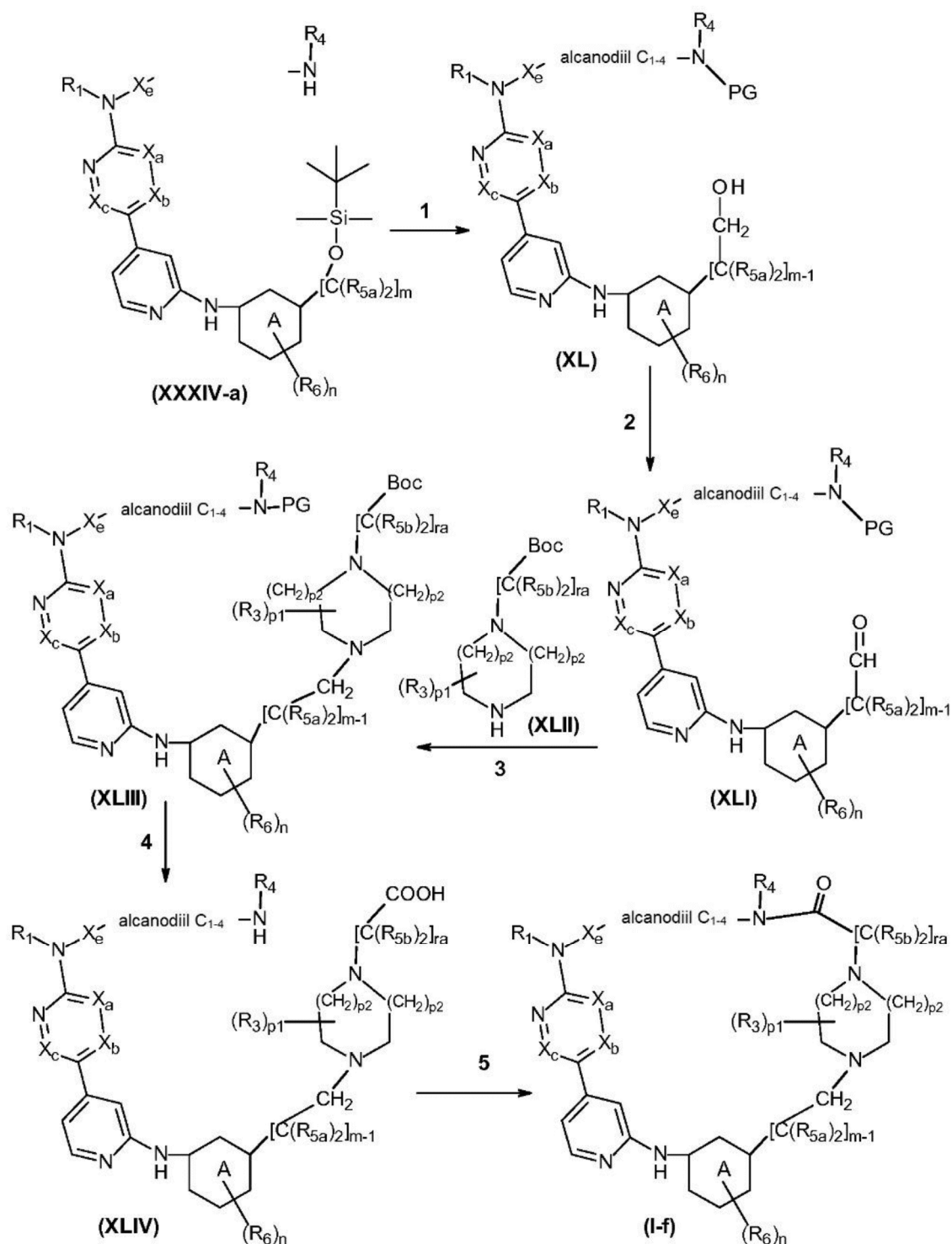
- 5 **1:** opcionalmente en un disolvente adecuado tal como por ejemplo DMF, y opcionalmente en presencia de una base tal como por ejemplo K₂CO₃;
- 2:** en presencia de cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo Et₃N o DIPEA, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo DCM;
- 10 **3:** primero, reacción entre un producto intermedio de fórmula (XXXV) y un producto intermedio de fórmula (XXVI) (PG también puede ser normalmente benciloxicarbonilo en un producto intermedio de fórmula (XXXVI)), en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo K₂CO₃ o Cs₂CO₃ en un disolvente adecuado tal como por

ejemplo DMF; y posteriormente en presencia de un grupo desprotector tal como por ejemplo tiofenol; finalmente se introducen grupos protectores con anhídrido de *tert*-butoxicarbonilo en un disolvente adecuado tal como por ejemplo DCM;



- 5 **4:** mediante reacción en presencia de atmósfera de gas H₂ y un catalizador tal como por ejemplo Pd/C (por ejemplo al 5% en peso o al 10% en peso) en un disolvente adecuado tal como por ejemplo MeOH o THF;
- 5:** en primer lugar, en presencia de un agente desprotector tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en THF; o alternatively en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl en H₂O; o alternatively en presencia de CH₃COOH opcionalmente en presencia de agua;
- 10 en segundo lugar, introducción de un grupo saliente (LG) utilizando por ejemplo cloruro de tionilo en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,2-dicloroetano;
- 6:** en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K₂CO₃, en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo DMF.

En general, pueden prepararse compuestos de fórmula (I-f) de acuerdo con el esquema 6:



En el esquema 6, todas las variables son tal como se definieron anteriormente.

En el esquema 6, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

5 **1:** primero se introduce un grupo protector por ejemplo con anhídrido de *terc*-butoxicarbonilo en un disolvente adecuado tal como por ejemplo DCM;

en segundo lugar, en presencia de un agente de desprotección tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en THF;

2: en presencia de un agente oxidante tal como por ejemplo MnO₂, en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo DCM;

3: en presencia de un agente reductor tal como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), y en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,2-dicloroetano (DCE);

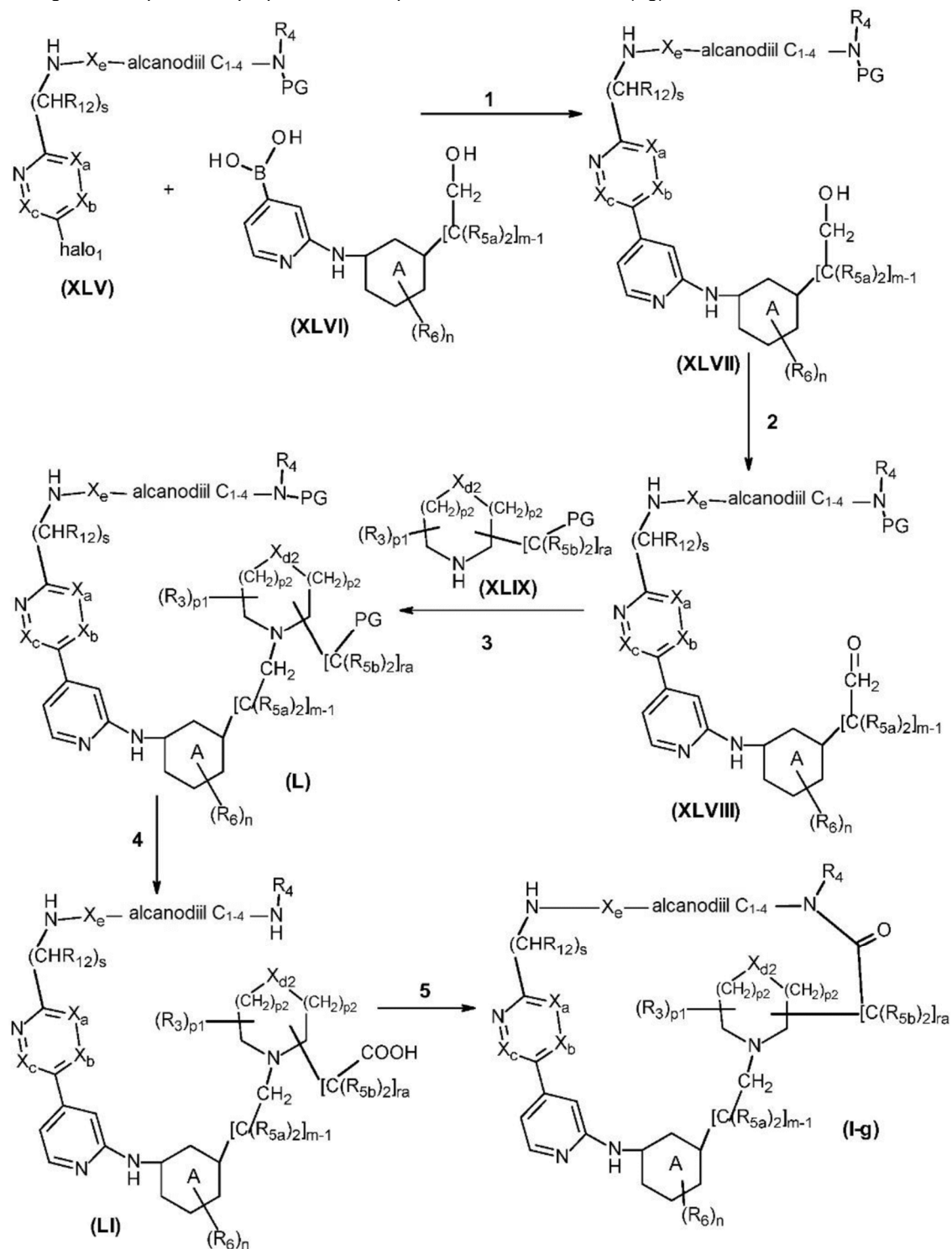
4: en presencia de un ácido tal como por ejemplo ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente tal como por ejemplo DCM; o

5 **alternativamente** en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl en un disolvente tal como por ejemplo 1,4-dioxano opcionalmente en presencia de agua; o

alternativamente primero en presencia de una base tal como por ejemplo NaOH, y posteriormente en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl, en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF;

10 **5:** en presencia de un agente de acoplamiento tal como por ejemplo cianofosfonato de dietilo, hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(tripirolidin-1-il)fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazol-1-io (HBTU) o hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-io (HATU) en presencia de una base tal como por ejemplo trietilamina (Et_3N) o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente adecuado tal como por ejemplo DMF.

En general, pueden prepararse compuestos de fórmula (I-g) de acuerdo con el esquema 7:



En el esquema 7, todas las variables son tal como se definieron anteriormente. El experto comprenderá que pueden estar presentes grupos protectores adicionales si es necesario.

5 En el esquema 7, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (XLV) y (XLVI), en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino- κ P)ferroceno]dicloropaladio ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$), en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo Na_2CO_3 , en presencia de una mezcla de disolventes adecuados tal como por ejemplo agua/1,4-dioxano;

2: en presencia de un agente oxidante tal como por ejemplo MnO_2 , en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo DCM o acetato de etilo (EtOAc);

3: en presencia de un agente reductor tal como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), y en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo DCM o 1,2-dicloroetano (DCE);

5 4: en presencia de un ácido tal como por ejemplo ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente tal como por ejemplo DCM; o

alternativamente en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl en un disolvente tal como por ejemplo 1,4-dioxano opcionalmente en presencia de agua; o

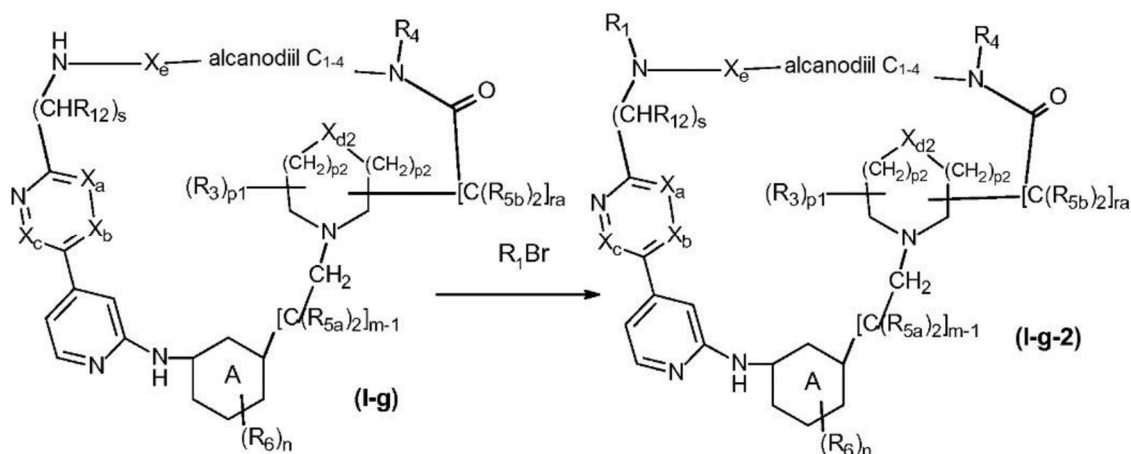
10 alternativamente primero en presencia de una base tal como por ejemplo NaOH, y posteriormente en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl, en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF;

5: en presencia de un agente de acoplamiento tal como por ejemplo cianofosfonato de dietilo, hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(tripiridil-1-il)fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazol-1-io (HBTU) o hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-io (HATU) en presencia de una base tal como por ejemplo trietilamina (Et_3N) o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente adecuado tal como por ejemplo DMF.

Un producto intermedio de fórmula (XLVI) está disponible comercialmente o puede prepararse mediante medios convencionales obvios para los expertos en la técnica o tal como se describe en la parte experimental específica.

En general, pueden convertirse compuestos de fórmula (I-g) en compuestos de fórmula (I-g-2) tal como se muestra en el esquema 7b:

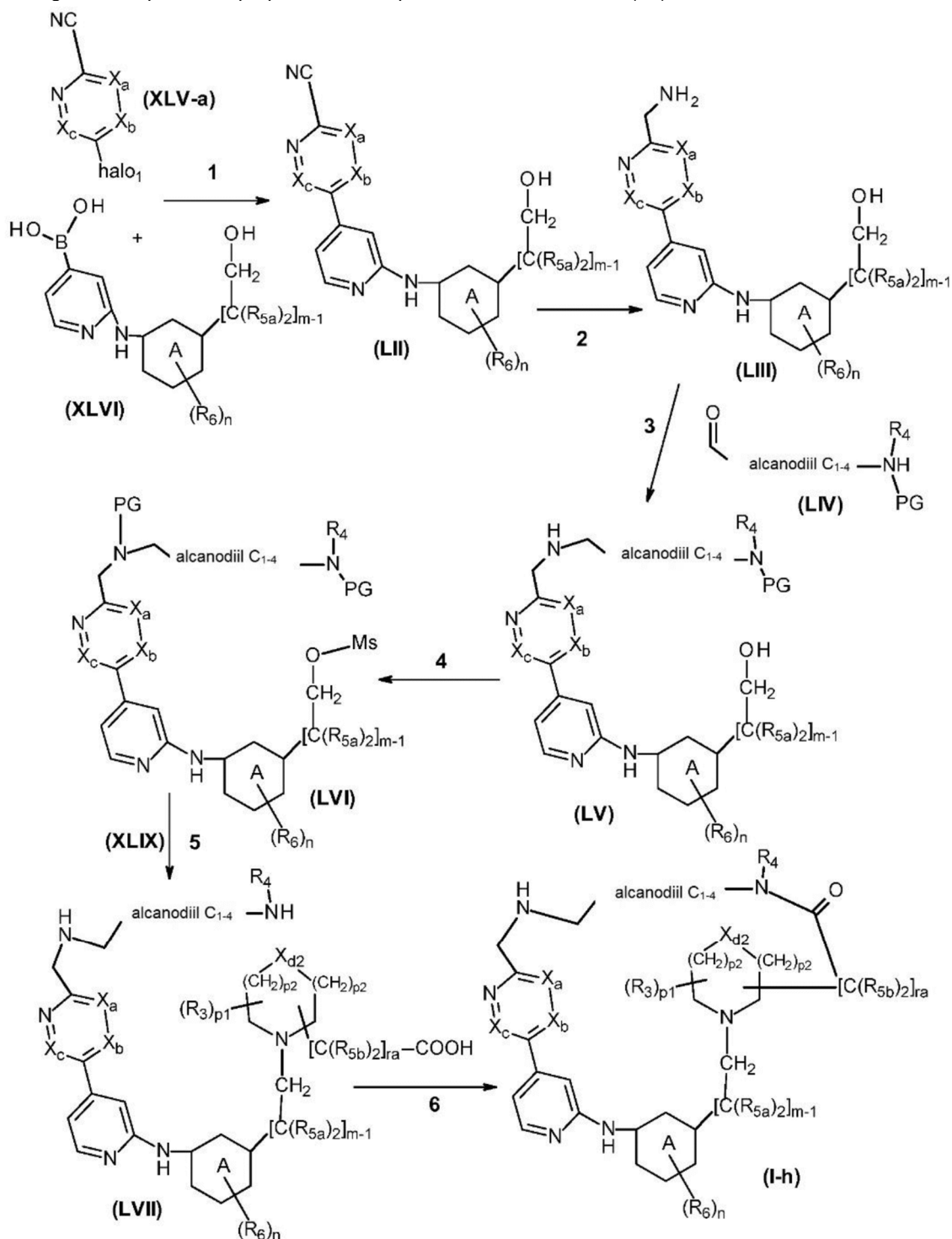
20 Esquema 7b



En el esquema 7b, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I-g) con un producto intermedio de fórmula $\text{R}_1\text{-Br}$, para dar como resultado un compuesto de fórmula (I-g-2). Esta reacción se realiza normalmente en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo DIPEA, en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo DMF.

Pueden realizarse reacciones de funcionalización análogas sustituyendo R_1Br , por ejemplo, por cloruros de alquilsulfonilo, cloruros de ácido o sulfamidas. También pueden introducirse otros grupos funcionales mediante aminación reductiva. Todas estas reacciones pueden realizarse en condiciones de reacción convencionales bien conocidas por el experto.

En general, pueden prepararse compuestos de fórmula (I-h) de acuerdo con el esquema 8:



En el esquema 8, "Ms" significa mesilo (metanosulfonilo), y todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente.

5 En el esquema 8, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (XLV) y (XLVI), en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo $PdCl_2(dppf)$, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo Na_2CO_3 , en presencia de un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes adecuados tal como por ejemplo agua/1,4-dioxano;

2: mediante reducción en presencia de atmósfera de gas H_2 y un catalizador tal como por ejemplo Pt/C o Pd/C (por ejemplo al 5% en peso o al 10% en peso) en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes adecuados tal como por ejemplo EtOAc/ácido acético;

3: en presencia de un agente reductor tal como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio ($NaBH(OAc)_3$), y en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo 1,2-dicloroetano (DCE) o una mezcla de disolventes adecuados tal como por ejemplo *N,N*-dimetilacetamida (DMA)/ácido acético;

4: primero se introduce un grupo protector por ejemplo con anhídrido de *terc*-butoxicarbonilo en un disolvente adecuado tal como por ejemplo DCM, opcionalmente en presencia de una base tal como por ejemplo Et_3N ; en segundo lugar reacción con cloruro de mesilo en un disolvente adecuado tal como DCM en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo Et_3N o DIPEA;

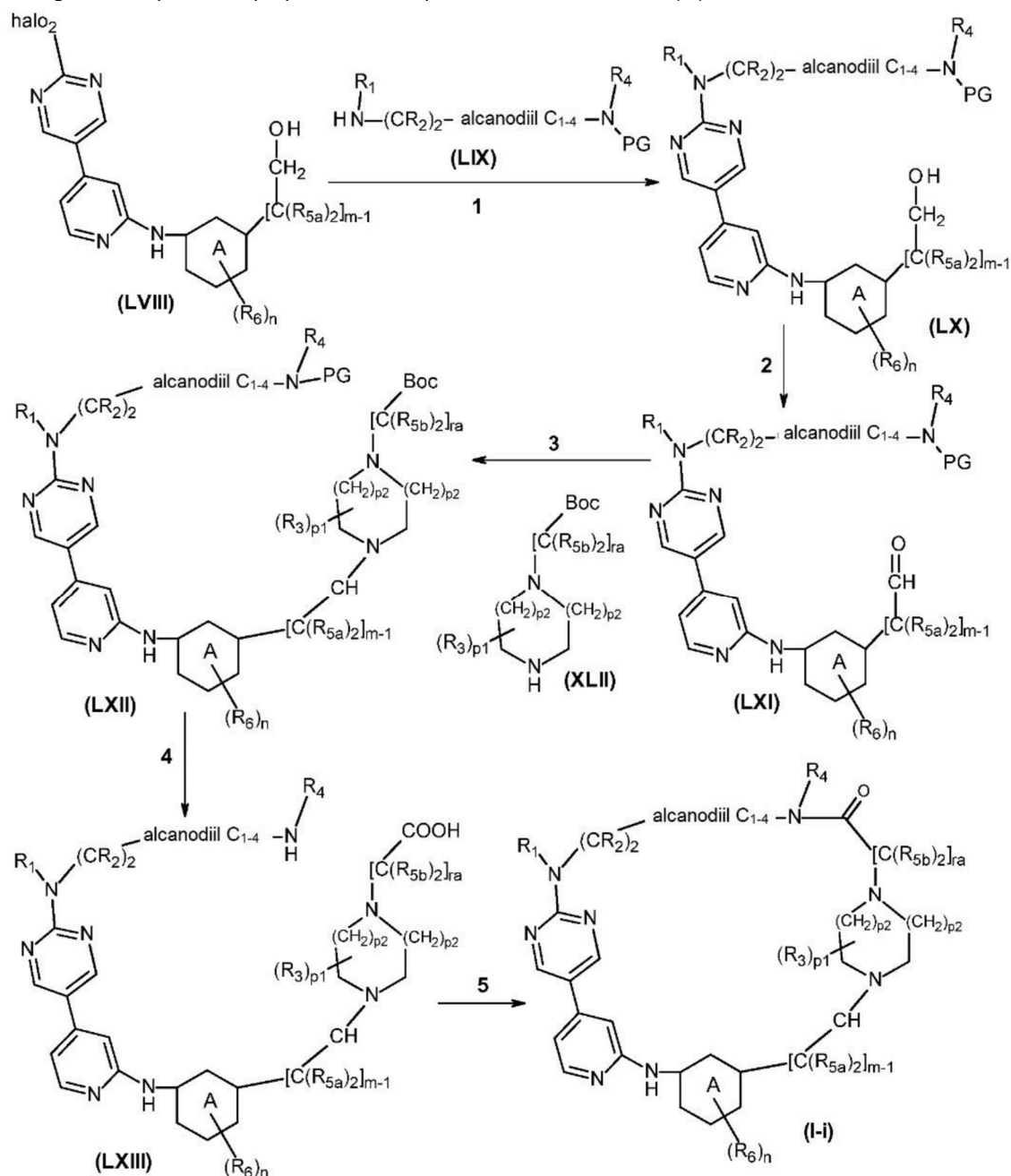
5: primero una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (LVI) y (XLIX) opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo DMF;

en segundo lugar eliminación del grupo protector en presencia de un ácido tal como por ejemplo ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente tal como por ejemplo DCM; o alternativamente en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl en un disolvente tal como por ejemplo 1,4-dioxano opcionalmente en presencia de agua; o alternativamente primero en presencia de una base tal como por ejemplo NaOH, y posteriormente en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl, en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF;

6: en presencia de un agente de acoplamiento tal como por ejemplo cianofosfonato de dietilo, hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(tripirolidin-1-il)fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazol-1-io (HBTU) o hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-io (HATU) en presencia de una base tal como por ejemplo trietilamina (Et_3N) o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente adecuado tal como por ejemplo DMF.

También pueden realizarse reacciones análogas a las descritas en el esquema 7b con compuesto de fórmula (I-h).

En general, pueden prepararse compuestos de fórmula (I-i) de acuerdo con el esquema 9:



En el esquema 9, "PG" es tal como se definió anteriormente; "halo₂" es tal como se definió anteriormente (Cl o F); y todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente.

5 En el esquema 9, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en un disolvente adecuado tal como por ejemplo 2-metil-2-propanol o NMP, opcionalmente en presencia de una base tal como por ejemplo DIPEA;

2: en presencia de un agente oxidante tal como por ejemplo MnO_2 , en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo DCM;

10 3: en presencia de un agente reductor tal como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), y en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo DCM o 1,2-dicloroetano (DCE);

4: en presencia de un ácido tal como por ejemplo ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente tal como por ejemplo DCM; o alternatively en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl en un disolvente tal como por ejemplo 1,4-dioxano opcionalmente en presencia de agua; o alternatively primero en presencia de una base tal como por

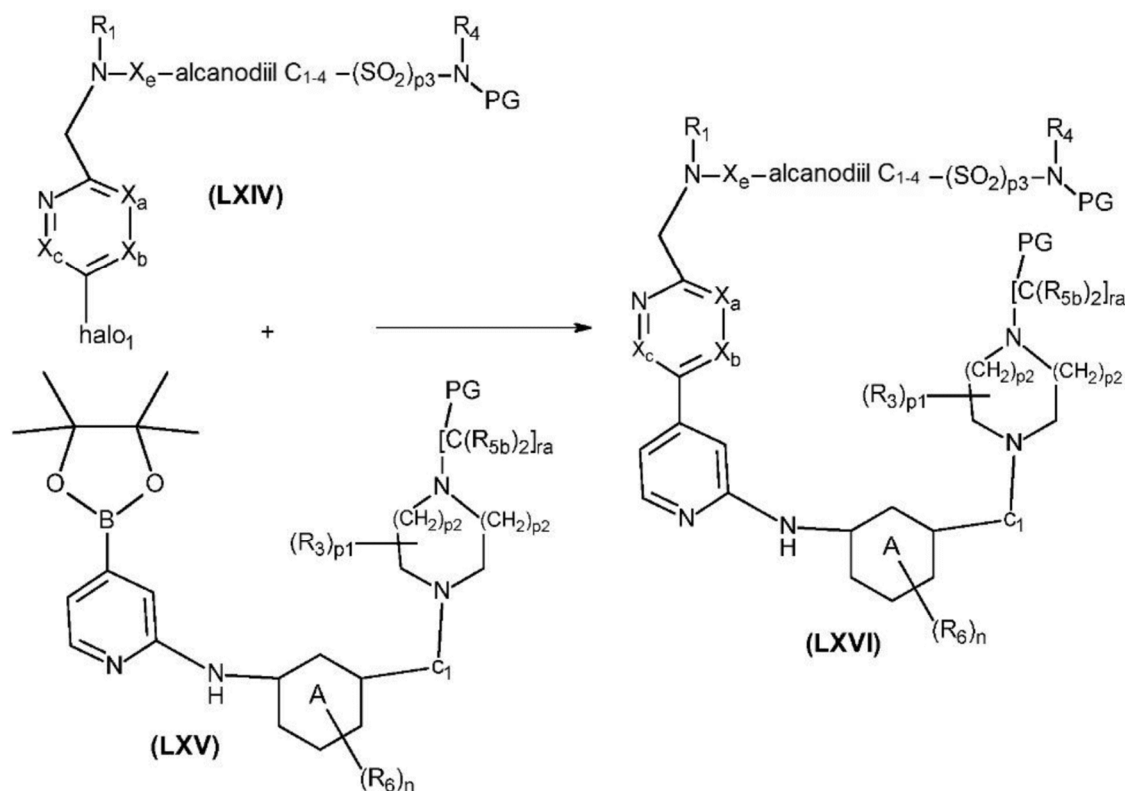
ejemplo NaOH, y posteriormente en presencia de un ácido tal como por ejemplo HCl, en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo THF;

5: en presencia de un agente de acoplamiento tal como por ejemplo cianofosfonato de dietilo, hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(tripirolidin-1-il)fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazol-1-io (HBTU) o hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-io (HATU) en presencia de una base tal como por ejemplo trietilamina (Et₃N) o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente adecuado tal como por ejemplo DMF.

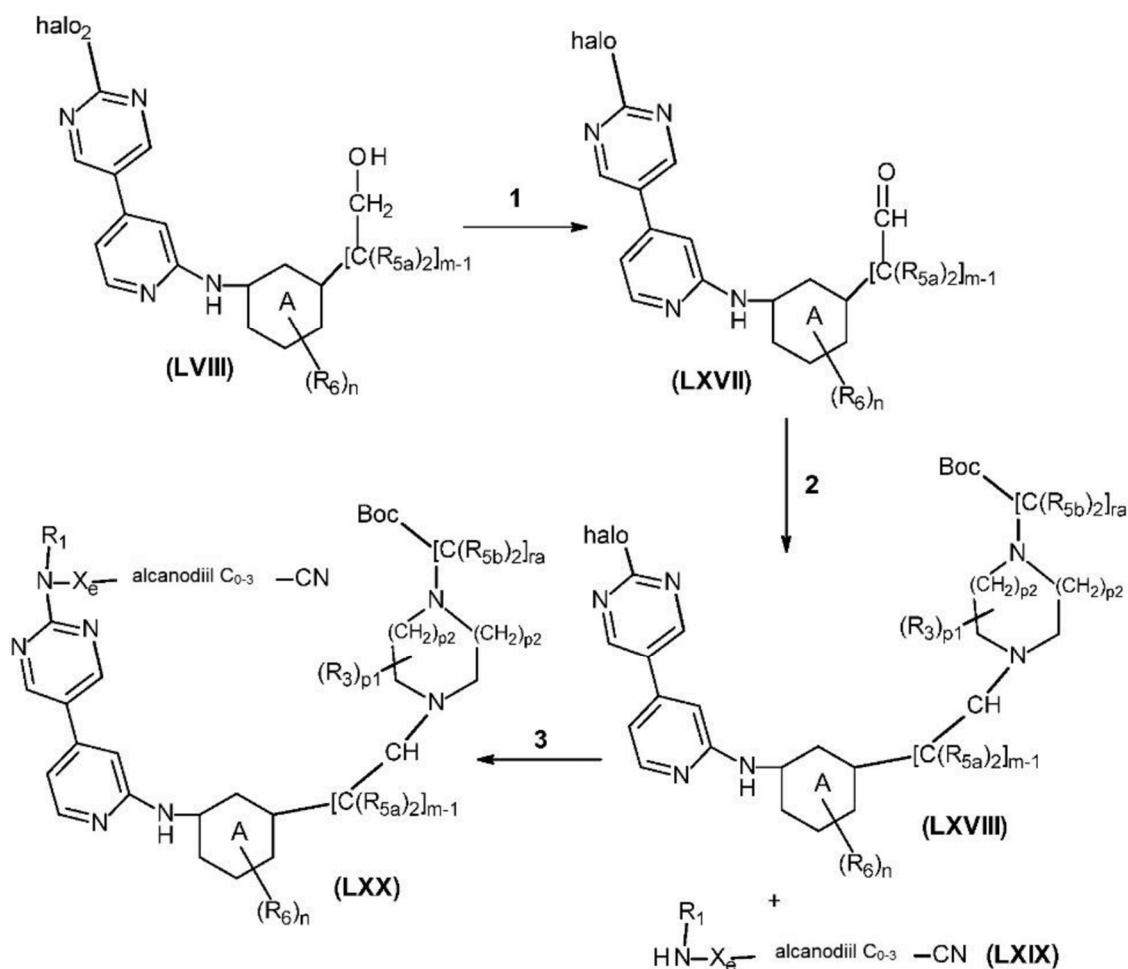
El experto comprenderá que dependiendo de la elección de (LIX) en el esquema 9, las reacciones descritas en el esquema 9 también pueden utilizarse para preparar compuestos en los que X_a, X_b y X_c tienen el significado tal como se define en el alcance (X_a, X_b y X_c representan cada uno independientemente CH o N).

Pueden convertirse compuestos de fórmula (I-i) en la que R₂ representa -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄ en compuestos en los que R₂ representa COOH (por ejemplo mediante reacción de hidrólisis básica), que a su vez pueden convertirse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica en compuestos en los que R₂ representa una amida.

En general, pueden prepararse productos intermedios de fórmula (LXVI) de acuerdo con el esquema 10 partiendo de productos intermedios de fórmula (LXIV) y (LXV), en las que todas las variables son tal como se definieron anteriormente. Pueden hacerse reaccionar adicionalmente productos intermedios de fórmula (LXVI) para dar compuestos finales de fórmula (I) utilizando protocolos de reacción análogos a los descritos anteriormente en los otros esquemas generales. Los productos intermedios de fórmula (LXIV) y (LXV) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante medios convencionales obvios para los expertos en la técnica o tal como se describe en la parte experimental específica.



En general, pueden prepararse productos intermedios de fórmula (LXX) de acuerdo con el esquema 11, en el que todas las variables son tal como se definieron anteriormente. Pueden hacerse reaccionar adicionalmente productos intermedios de fórmula (LXX) para dar compuestos finales de fórmula (I) utilizando protocolos de reacción análogos a los descritos anteriormente en el esquema 1b.



Los compuestos de fórmula (I) también pueden convertirse unos en otros mediante transformaciones de grupos funcionales o reacciones conocidas en la técnica.

- 5 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), en la que R^6 representa aminocarbonilo, puede convertirse en un compuesto en el que R^6 representa carboxilo, mediante reacción con un ácido adecuado tal como por ejemplo HCl. Durante esta reacción, puede producirse apertura de anillo del macrociclo. En este caso, es necesario hacer reaccionar el resultado de la reacción con un agente de acoplamiento tal como por ejemplo cianofosfonato de dietilo, en presencia de una base tal como por ejemplo trietilamina (Et_3N), en un disolvente adecuado tal como por ejemplo DMF, para cerrar el anillo macrocíclico.
- 10 Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en la que R_1 y R_2 , o R_1 y R_{12} , se toman juntos para formar alcanodiilo C_{1-4} o alquenodiilo C_{2-4} , y que están sustituidos con hidroxilo en dicho alcanodiilo C_{1-4} o alquenodiilo C_{2-4} , en otros compuestos de fórmula (I) mediante las siguientes reacciones:
- hidroxilo en ion azida: en un disolvente adecuado tal como THF, en presencia de un ligando tal como trifenilfosfina (PPh_3), una fuente de azida tal como azida de difenilfosforilo (DPPA) y en presencia de un
 - 15 azodicarboxilato tal como por ejemplo azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD);
 - azida en NH_2 : mediante reacción de reducción en presencia de atmósfera de gas H_2 y un catalizador tal como por ejemplo Pt/C o Pd/C (por ejemplo al 5% en peso o al 10% en peso) en un disolvente adecuado tal como por ejemplo MeOH o THF;
 - NH_2 en $\text{NH}_2\text{-S(=O)}_2\text{-NH}_2$: mediante reacción con sulfamida en un disolvente adecuado tal como por ejemplo
 - 20 dioxano;
 - hidroxilo en oxo: oxidación de Swern para dar una cetona utilizando cloruro de oxalilo, dimetilsulfóxido (DMSO) y una base orgánica tal como por ejemplo Et_3N ;
 - hidroxilo en ciano: en primer lugar conversión del grupo hidroxilo en $\text{CH}_3\text{-S(=O)}_2\text{-O-}$ mediante reacción con cloruro de mesilo en un disolvente adecuado tal como DCM en presencia de una base adecuada tal como por

ejemplo DIPEA; en segundo lugar conversión de $\text{CH}_3\text{-S(=O)}_2\text{-O-}$ en el grupo ciano mediante reacción por ejemplo con NaCN en un disolvente adecuado tal como por ejemplo DMSO;

- hidroxilo en fluoro: en un disolvente adecuado tal como THF en presencia de una base adecuada (promotor) tal como por ejemplo 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU) en presencia de un reactivo de fluoración tal como tetrafluoroborato de (dietilamino)difluorosulfonio (XtalFluor-E®).

Aunque no se muestra explícitamente en los esquemas de reacción generales, el experto comprenderá que pueden prepararse compuestos en los que NR_1 se sustituye por O, de acuerdo con protocolos de reacción análogos a los expuestos anteriormente en la presente en combinación con métodos conocidos por el experto.

En todas estas preparaciones, los productos de reacción se pueden aislar del medio de reacción y, en caso necesario, purificar posteriormente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, lavado y cromatografía. En particular, los estereoisómeros se pueden aislar mediante cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral, tal como, por ejemplo, Chiralpak® AD (3,5-dimetilfenilcarbamato de amilosa) o Chiralpak® AS, ambas adquiridas de Daicel Chemical Industries, Ltd, en Japón, o mediante cromatografía de fluido supercrítico (SFC, por sus siglas en inglés).

Las formas quiralmemente puras de los compuestos de fórmula (I) forman un grupo preferido de compuestos. Por tanto, las formas quiralmemente puras de los productos intermedios y sus formas de sales son particularmente útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I) quiralmemente puros. También son útiles las mezclas enantioméricas de los productos intermedios en la preparación de compuestos de fórmula (I) con la configuración correspondiente.

Farmacología

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora de EF2K y opcionalmente también pueden tener actividad inhibidora de Vps34.

Los compuestos de acuerdo con la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos pueden ser útiles para tratar o prevenir, en particular tratar, enfermedades tales como cáncer, depresión, neuroplasticidad (plasticidad sináptica y plasticidad no sináptica), y trastornos del aprendizaje y la memoria; en particular enfermedades tales como cáncer, depresión, y trastornos del aprendizaje y la memoria.

En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, de una neoplasia maligna hematológica o un tumor sólido.

En una realización específica, dicho tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en glioblastoma, meduloblastoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovarios y cáncer colorrectal.

Los ejemplos de otros cánceres que pueden tratarse (o inhibirse) incluyen, sin carácter limitante, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de la vejiga, mama, colon (por ejemplo carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, urotelial, útero, epidermis, hígado, pulmón (por ejemplo adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón escamoso), esófago, cabeza y cuello, vesícula biliar, ovarios, páncreas (por ejemplo carcinoma pancreático exocrino), estómago, cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico) (por ejemplo tumores de estroma gastrointestinal), cuello uterino, endometrio, tiroides, próstata, o piel (por ejemplo carcinoma de células escamosas o dermatofibrosarcoma protuberante); cáncer de la hipófisis, un tumor hematopoyético de linaje linfóide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (por ejemplo linfoma de células B grandes difuso), linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), trastorno mieloproliferativo, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico, o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular tiroideo; cáncer hepatocelular, un tumor de origen mesenquimatoso (por ejemplo sarcoma de Ewing), por ejemplo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tal como glioblastoma multiforme) o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentosa; queratoacantoma; cáncer folicular tiroideo; o sarcoma de Kaposi. En particular, cáncer de pulmón escamoso, cáncer de mama, cáncer colorrectal, glioblastoma, astrocitomas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer uterino, cáncer gástrico, cáncer hepatocelular, cáncer de cuello uterino, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer endometrial, cáncer urotelial, cáncer de colon, rhabdomyosarcoma, cáncer de la glándula hipofisiaria.

Los compuestos de acuerdo con la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos también pueden ser útiles para tratar o prevenir, en particular tratar, enfermedades tales como malaria, artritis reumatoide, lupus y VIH.

Los compuestos de la invención y composiciones de los mismos también pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades hematopoyéticas de proliferación celular anómala, ya sean premalignas o estables, tales como

enfermedades mieloproliferativas. Las enfermedades mieloproliferativas ("MPD") son un grupo de enfermedades de la médula ósea en las que se producen células en exceso. Están relacionadas con, y pueden evolucionar a, síndrome mielodisplásico. Las enfermedades mieloproliferativas incluyen policitemia vera, trombocitopenia esencial y mielofibrosis primaria. Un trastorno hematológico adicional es el síndrome hipereosinofílico. Las enfermedades linfoproliferativas de células T incluyen aquellas derivadas de los linfocitos citolíticos naturales.

Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas, usos o métodos divulgados para tratar una enfermedad o estado que comprende crecimiento celular anómalo, la enfermedad o el estado que comprende crecimiento celular anómalo es, en una realización, un cáncer.

Los compuestos de la presente invención también tienen aplicaciones terapéuticas en la sensibilización de células tumorales para radioterapia y quimioterapia.

Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador" o pueden administrarse en combinación con otro "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador".

El término "radiosensibilizador", tal como se utiliza en la presente, se define como una molécula, preferentemente una molécula con un peso molecular bajo, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la radiación ionizante y/o para favorecer el tratamiento de enfermedades que sean tratables con radiación ionizante.

El término "quimiosensibilizador", tal como se utiliza en el presente documento, se define como una molécula, preferentemente una molécula con un peso molecular bajo, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o favorecer el tratamiento de enfermedades que sean tratables con fármacos quimioterápicos.

En la bibliografía se han sugerido varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores, incluyendo: radiosensibilizadores de células hipóxicas (p. ej., compuestos de tipo 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que mimetizan el oxígeno o, como alternativa, se comportan como agentes biorreductores en hipoxia; los radiosensibilizadores de células no hipóxicas (p. ej., pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN y se incorporan de manera preferente en el ADN de células cancerosas y, de esta manera, favorecen la rotura inducida por la radiación de las moléculas de ADN y/o evitan los mecanismos normales de reparación del ADN; y se han formulado hipótesis referentes a varios otros posibles mecanismos de acción para los radiosensibilizadores en el tratamiento de la enfermedad.

Muchos protocolos de tratamiento del cáncer en la actualidad emplean radiosensibilizadores junto con radiación de rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, sin carácter limitante, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxiaurea, cisplatino y sus análogos y derivados terapéuticamente eficaces.

La terapia fotodinámica (PDT, por sus siglas en inglés) de los distintos tipos de cáncer emplea la luz visible como activador de la radiación del agente sensibilizador. Los ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, sin carácter limitante: derivados de hematoporfirina, fotofrina, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoborbida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc y sus análogos y derivados terapéuticamente eficaces.

Los radiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos incluyendo, sin carácter limitante: compuestos que favorecen la incorporación de los radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de compuestos terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterápicos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otras enfermedades.

Los quimiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos incluyendo, sin carácter limitante: compuestos que favorecen la incorporación de los quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de compuestos terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterápicos que actúan sobre el tumor u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Se ha observado que los antagonistas del calcio, por ejemplo, verapamilo, son útiles combinados con agentes antineoplásicos para establecer la quimiosensibilidad en las células tumorales resistentes a los agentes quimioterápicos aceptados y para favorecer la eficacia de tales compuestos en neoplasias malignas sensibles al fármaco.

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y a sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para su uso como medicamento.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) y a sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para su uso en la inhibición de EF2K y opcionalmente también para su uso en la inhibición de Vps34.

5 Los compuestos de la presente invención pueden ser "agentes anticancerosos", englobando este término también "agentes contra el crecimiento de células tumorales" y "agentes antineoplásicos".

La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) y a sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para su uso en el tratamiento de enfermedades mencionadas anteriormente.

10 La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) y a sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, de dichas enfermedades.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) y a sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, de enfermedades o estados mediados por EF2K.

15 La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) y a sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, de enfermedades o estados mediados por EF2K opcionalmente por Vps34.

La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para la producción de un medicamento.

20 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) y sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para la producción de un medicamento para la inhibición de EF2K y opcionalmente también para la inhibición de Vps34.

La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos para la producción de un medicamento para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, de cualquiera de los estados patológicos mencionados anteriormente en la presente.

25 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos para la producción de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de los estados patológicos mencionados anteriormente en la presente.

30 Los compuestos de fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos se pueden administrar a mamíferos, preferentemente seres humanos, para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse en la optimización de la producción industrial de proteínas.

35 En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I) y sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos se divulga un método para tratar animales de sangre caliente, incluyendo los seres humanos, que padecen cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente, o un método para prevenir que animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, padezcan cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

40 Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferentemente la administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

45 Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrán determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de las pruebas que se presentan más adelante en la presente. Una cantidad diaria terapéuticamente eficaz estará comprendida entre aproximadamente 0.005 mg/kg y 50 mg/kg, en particular entre 0.01 mg/kg y 50 mg/kg de peso corporal, más en particular entre 0.01 mg/kg y 25 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg, más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, aún más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg, más preferentemente entre aproximadamente 0.05 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, también denominado principio activo en la presente, que es necesaria para lograr un efecto terapéutico variará obviamente en cada caso, por ejemplo, según el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor y la enfermedad o trastorno particular que se esté tratando.

50 Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen que comprenda entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferentemente antes de la administración. Tal como se describe a continuación en la presente, las

formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos utilizando componentes conocidos y fácilmente disponibles.

Los compuestos de la presente invención que pueden ser adecuados para tratar o prevenir el cáncer o estados relacionados con el cáncer, se pueden administrar solos o combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una única formulación farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como también la administración del compuesto de fórmula (I), una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica independiente. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y un agente terapéutico se pueden administrar al paciente juntos en una única composición de dosificación oral, tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación orales independientes.

Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica.

En consecuencia, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás componentes de la composición y no ser nocivo para los receptores de este.

Para facilitar la administración, los compuestos de la presente pueden formularse en varias formas farmacéuticas a efectos de administración. Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de estos, pueden formularse en varias formas farmacéuticas a efectos de administración. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos por vía sistémica.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho portador una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado que se desee para la administración. Es conveniente que estas composiciones farmacéuticas se formulen en una forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral, rectal, percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en una forma de dosificación oral se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Dada su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador comprenderá normalmente agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque puede incluir otros componentes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Se pueden formular soluciones inyectables que contienen un compuesto de fórmula (I), una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo en un aceite para una acción prolongada. Algunos aceites adecuados para estos fines son, por ejemplo, el aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres sintéticos de glicerol y ácidos grasos de cadena larga, y mezclas de estos y otros aceites. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión adecuados y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están previstas para convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o puede que sean útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual, como una pomada. Las sales de adición de ácidos o bases de los compuestos de fórmula (I), debido a su mayor solubilidad en agua en comparación con la forma de ácido o base correspondiente, son más adecuadas para preparar las composiciones acuosas.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas de dosificación unitaria debido a la uniformidad de la dosis y a la facilidad de administración. La forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto

terapéutico deseado asociada con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de las formas de dosificación unitaria de este tipo son los comprimidos (incluyendo los comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, supositorios, suspensiones o soluciones inyectables y similares, y múltiples segregados de estos.

5 Para mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) y sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos en las composiciones farmacéuticas, puede resultar ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, p. ej., 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. Asimismo, los codisolventes, tales como los alcoholes, pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en las composiciones farmacéuticas.

10 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente desde el 0.05 hasta el 99% en peso, más preferentemente desde el 0.1 hasta el 70% en peso, aún más preferentemente desde el 0.1 hasta el 50% en peso del compuesto de fórmula (I), una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y desde el 1 hasta el 99.95% en peso, más preferentemente desde el 30 hasta el 99.9% en peso, aún más preferentemente desde el 50 hasta el 99.9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

15 Como otro aspecto de la presente invención, se contempla una combinación de un compuesto de la presente invención con otro agente anticanceroso, especialmente para su uso como un medicamento, más específicamente para su uso en el tratamiento del cáncer o de enfermedades relacionadas.

20 Para el tratamiento de las afecciones anteriores, los compuestos de la invención se pueden emplear convenientemente combinados con uno o más de otros agentes medicinales, más concretamente, con otros agentes anticancerosos o adyuvantes en la terapia contra el cáncer. Los ejemplos de agentes o adyuvantes (agentes de apoyo en la terapia) anticancerosos incluyen, sin carácter limitante:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino combinado opcionalmente con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;

25 - compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel, partículas con paclitaxel unido a proteínas (AbraxaneTM) o docetaxel;

- inhibidores de la topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecán, SN-38, topotecán, topotecán·HCl;

30 - inhibidores de la topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas o derivados de podofilotoxinas antitumorales, por ejemplo, etopósido, etopósido fosfato o tenipósido;

- alcaloides de la vinca antitumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina;

- derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo, 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina·HCl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;

35 - agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina, tiotepa, melfalán (melfalán), lomustina, altretamina, busulfán, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente combinado con mesna, pipobromán, procarbazona, estreptozocina, temozolomida, uracilo;

- derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina opcionalmente combinada con dexrazoxano, doxilo, idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina·HCl, valrubicina;

- moléculas que actúan sobre el receptor de IGF-1, por ejemplo, picropodofilina;

40 - derivados de tetracarcina, por ejemplo, tetrocarcina A;

- glucocorticoides, por ejemplo, prednisona;

- anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;

45 - antagonistas del receptor de estrógeno o moduladores selectivos del receptor de estrógeno o inhibidores de la síntesis de estrógeno, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;

- inhibidores de la aromatasa tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;

- agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueantes del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA, por sus siglas en inglés), por ejemplo, accutane;

50 - inhibidores de la ADN metil transferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;

- antifolatos, por ejemplo, premetrexed disódico;
 - antibióticos, por ejemplo, antinomina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
 - antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, metotrexato o arabinósido de citosina, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- 5
- agentes inductores de la apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gosipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
 - agentes de unión a la tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- 10
- inhibidores de cinasas (p. ej., inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores multikinasa), inhibidores de mTOR), por ejemplo, flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilato de lapatinib, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;
 - inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;
 - inhibidores de la histona-desacetilasa (HDAC, por sus siglas en inglés), por ejemplo, butirato de sodio, suberoilánida de ácido hidroxámico (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricotatina A, vorinostat;
- 15
- inhibidores de la ruta de la ubiquitina-proteosoma, por ejemplo, PS-341, MLN.41 o bortezomib;
 - Yondelis;
 - inhibidores de la telomerasa, por ejemplo, telomestatina;
 - inhibidores de metaloproteína de la matriz, por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat;
- 20
- interleucinas recombinantes por ejemplo aldesleucina, denileucina diftotox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b;
 - inhibidores de MAPK;
 - retinoides, por ejemplo alitretinoína, bexaroteno, tretinoína;
 - trióxido de arsénico;
- 25
- asparaginasa;
 - esteroides, por ejemplo propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona;
 - agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida;
- 30
- talidomida, lenalidomida;
 - mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa;
 - miméticos de BH3, por ejemplo ABT-737;
 - inhibidores de MEK, por ejemplo PD98059, AZD6244, CI-1040;
- 35
- análogos de factor estimulante de colonias, por ejemplo filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de la misma (por ejemplo darbepoyetina alfa); interleucina 11; oprelvecina; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermin;
 - un inhibidor de citocromo P450 esteroideo 17-alfa-hidroxilasa-17,20-liasa (CYP17), por ejemplo abiraterona, acetato de abiraterona;
 - inhibidores de la glucólisis, tales como 2-desoxiglucosa;
- 40
- inhibidores de mTOR tales como rapamicinas y rapálogos, e inhibidores de mTOR cinasa;
 - inhibidores de PI3K e inhibidores dobles de mTOR/PI3K;
 - inhibidores de la autofagia, tales como cloroquina e hidroxi-cloroquina;
 - inhibidores de B-raf, por ejemplo vemurafenib;
 - fármacos antagonistas de receptores andrénrgicos, por ejemplo enzalutamida o ARN-509.

La presente invención también se refiere a un producto que contiene como primer principio activo un compuesto de acuerdo con la invención y como principio activo adicional uno o más agentes anticancerosos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

- El uno o más de otros agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden administrar simultáneamente (p. ej., en composiciones unitarias o por separado) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un período, y en una cantidad y modo que sean suficientes para garantizar que se logra un efecto ventajoso o sinérgico. Se comprenderá que el método y orden de administración preferidos y las pautas y cantidades de dosificación respectivas de cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y del compuesto de la presente invención que se están administrando, su vía de administración, el tumor particular que se está tratando y el receptor particular que se está tratando. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente el método y orden de administración óptimos, y las pautas y cantidades de dosificación utilizando métodos convencionales y teniendo en cuenta la información expuesta en la presente.
- El experto en la técnica puede determinar la razón en peso del compuesto de acuerdo con la presente invención con respecto al otro o a los otros agentes anticancerosos cuando se administran como una combinación. Dicha razón, y la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del/de los otro(s) agente(s) anticanceroso(s) utilizado(s), el estado particular que se esté tratando, la gravedad del estado que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, la dieta, el momento de administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como también de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como bien saben los expertos en la técnica. Además, es obvio que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que receta los compuestos de la presente invención. Una razón en peso particular entre el presente compuesto de fórmula (I) y otro agente anticanceroso puede estar comprendida en el intervalo de desde 1/10 hasta 10/1, más en particular desde 1/5 hasta 5/1, aún más en particular desde 1/3 hasta 3/1.
- El compuesto de coordinación de platino se administra convenientemente en una dosis de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 400 mg/m^2 , concretamente para el cisplatino en una dosis de aproximadamente 75 mg/m^2 y para el carboplatino de aproximadamente 300 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- El compuesto de taxano se administra convenientemente en una dosis de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 75 a 250 mg/m^2 , concretamente para el paclitaxel en una dosis de aproximadamente 175 a 250 mg/m^2 y para el docetaxel de aproximadamente 75 a 150 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- El compuesto camptotecina se administra convenientemente en una dosis de 0.1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 1 a 300 mg/m^2 , concretamente para el irinotecán en una dosis de aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para el topotecán de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 250 mg/m^2 , concretamente para el etopósido en una dosis de aproximadamente 35 a 100 mg/m^2 y para el tenipósido de aproximadamente 50 a 250 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- El alcaloide la vinca antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, concretamente para la vinblastina en una dosis de aproximadamente 3 a 12 mg/m^2 , para la vincristina en una dosis de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 y para la vinorelbina en una dosis de aproximadamente 10 a 30 mg/m^2 por periodo de tratamiento.
- El derivado de nucleósidos antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo de 700 a 1500 mg/m^2 , particularmente para 5-FU en una dosis de 200 a 500 mg/m^2 , para gemcitabina en una dosis de aproximadamente 800 a 1200 mg/m^2 y para capecitabina en de aproximadamente 1000 a 2500 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- Los agentes alquilantes tales como la mostaza nitrogenada o nitrosourea se administran convenientemente en una dosis de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 120 a 200 mg/m^2 , concretamente para la ciclofosfamida en una dosis de aproximadamente 100 a 500 mg/m^2 , para el clorambucilo en una dosis de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg , para la carmustina en una dosis de aproximadamente 150 a 200 mg/m^2 , y para la lomustina en una dosis de aproximadamente 100 a 150 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- El derivado de antraciclina antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo de 15 a 60 mg/m^2 , particularmente para doxorubicina en una dosis de aproximadamente 40 a 75 mg/m^2 , para daunorubicina en una dosis de aproximadamente 25 a 45 mg/m^2 , y para idarubicina en una dosis de aproximadamente 10 a 15 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El agente antiestrogénico se administra ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg diariamente dependiendo del agente particular y de la afección que se está tratando. El tamoxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de 5 a 50 mg, preferentemente de 10 a 20 mg dos veces al día, y se continúa la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra ventajosamente por vía oral con una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día, y se continúa la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 1 mg una vez al día. El droloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 25 mg una vez al día.

Los anticuerpos se administran ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, o tal como se conoce en la técnica, si es diferente. Trastuzumab se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, particularmente de 2 a 4 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

Estas dosis se pueden administrar, por ejemplo, una vez, dos veces o más durante el ciclo de tratamiento, el cual se puede repetir, por ejemplo, cada 7, 14, 21 ó 28 días.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. En el caso de que no se indique ninguna estereoquímica específica para un estereocentro de un compuesto o un producto intermedio, esto significa que el compuesto o el producto intermedio se obtuvo como una mezcla de los enantiómeros R y S.

Cuando se indica un producto intermedio como "sal de HCl" o "sal de TFA", esto significa que no se determinó el número de equivalentes de HCl o TFA.

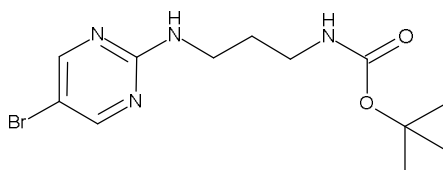
Ejemplos

A continuación en la presente, el término "NaH" significa hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral); "DCM" significa diclorometano; "ac." significa acuoso; "TFE" significa 2,2,2-trifluoroetanol; "c.s." significa cantidad suficiente; "MTBE" significa metil terc-butil éter; "prod. int." significa producto intermedio; "TBAF" significa fluoruro de tetrabutylamonio; "DPPA" significa azida de difenilfosforilo; "XtalFluor-E®" significa tetrafluoroborato de (dietilamino)difluorosulfonio; "DBU" significa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7; "AcOH" significa ácido acético; "tBuOH" significa terc-butanol; "Co." significa compuesto; "t.a." significa temperatura ambiente; "DCE" significa 1,2-dicloroetano; "DIPE" significa diisopropil éter; "DIAD" significa azodicarboxilato de diisopropilo; "Boc" significa *terc*-butoxicarbonilo; "(BOC)₂O" significa dicarbonato de di-*terc*-butilo; "ACN" significa acetonitrilo; "NH₄Ac" significa acetato de amonio; "X-Phos" significa dicitohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)][1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina; "S-Phos" significa 2-dicitohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo; "DEA" significa dietanolamina; "BDS" significa sílice desactivada con base; "NMP" significa 1-metil-2-pirolidinona; "DMA" significa N,N-dimetilacetamida; "MeOH" significa metanol; "CL" significa cromatografía de líquidos; "CLEM" significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas; "HATU" significa hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-io; "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alta resolución; "BINAP" significa [1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] (racémica); "TFA" significa ácido trifluoroacético; "p.f." significa punto de fusión; "N₂" significa nitrógeno; "RP" significa fase inversa; "min" significa minuto(s); "h" significa hora (s); "EtOAc" significa acetato de etilo; "Et₃N" significa trietilamina; "PE" significa éter de petróleo; "Xantphos" significa (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[difenilfosfina]; "EtOH" significa etanol; "THF" significa tetrahidrofurano; "Celite" significa tierra de diatomeas; "DMF" significa N,N-dimetilformamida; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "DECP" significa cianofosfonato de dietilo; "iPrOH" significa 2-propanol; "iPrNH₂" significa isopropilamina; "SFC" significa cromatografía de fluido supercrítico; "DIPEA" significa N,N-diisopropiletilamina; "Pd(PPh₃)₄" significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio; "HBTU" significa hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazol-1-io; "p/v" significa peso/volumen; "NaBH(OAc)₃" significa triacetoxiborohidruro de sodio; "PPh₃" significa trifenilfosfina; "Et₂O" significa dietil éter; "Pd/C" significa paladio sobre carbono; "Pt/C" significa platino sobre carbono; "Pd(OAc)₂" significa acetato de paladio (II); "Pd₂(dba)₃" significa tris(dibencilidenacetona)dipaladio; "Et" significa etilo; "Me" significa metilo; "PdCl₂(dppf)-DCM" significa [1,1'-bis(difenilfosfino-kP)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano (1:1); "PdCl₂(dppf)" significa [1,1'-bis(difenilfosfino-kP)ferroceno]dicloropaladio; y "CCF" significa cromatografía de capa fina.

A. Preparación de los productos intermedios

Ejemplo A1

a) Preparación del prod. int. 1

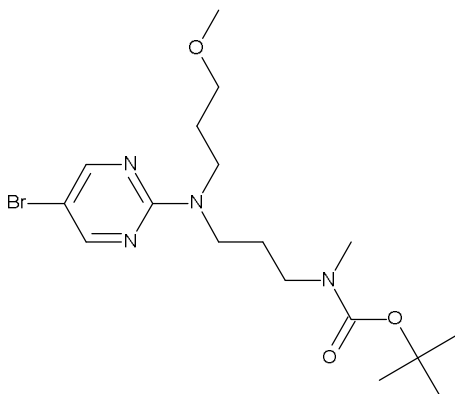


5 Se disolvió 2-cloro-5-bromopirimidina (23.4 g; 121 mmol) en EtOH (450 ml). Se añadió éster terc-butílico del ácido N-(3-aminopropil)carbámico (52.7 g; 302.5 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo durante 6 h, después se enfrió hasta t.a. Se filtró la mezcla. Se lavó la torta de filtro con Na₂CO₃ ac. y se secó proporcionando 45 g de producto intermedio 1 (100%).

Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla de acuerdo con un protocolo de reacción análogo al utilizado para el prod. int. 1:

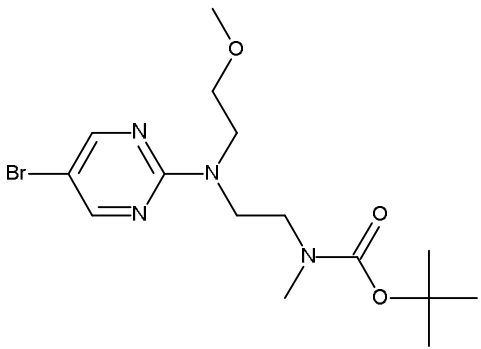
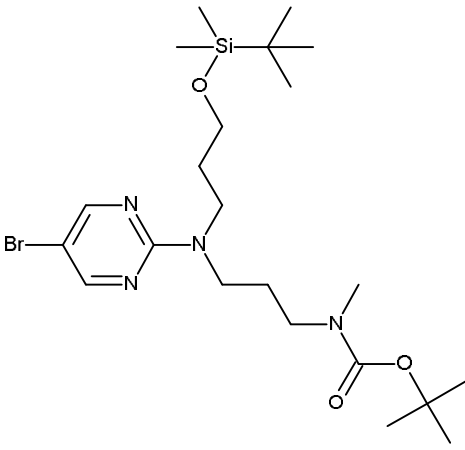
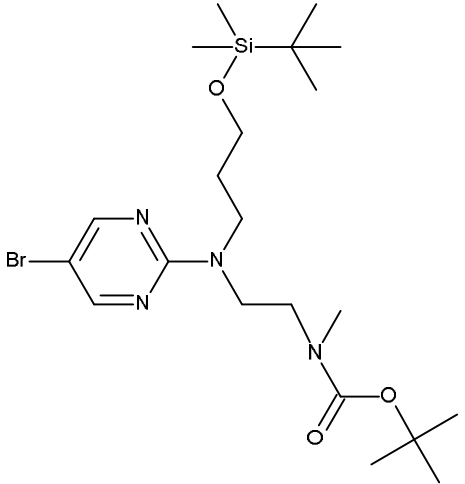
Prod. int. 2 (a partir de 2-cloro-5-bromopirimidina y éster 1,1-dimetileílico del ácido N-(2-aminoetil)-N-metil-carbámico)	Prod. int. 3 (a partir de 2-cloro-5-bromopirimidina y éster 1,1-dimetileílico del ácido N-(3-aminopropil)-N-metil-carbámico)
---	---

b) Preparación del prod. int. 4

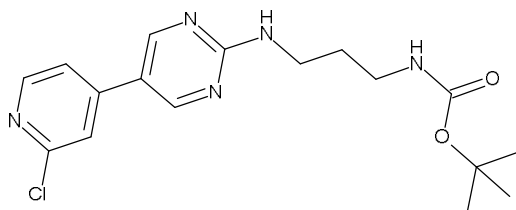


10 Se añadió NaH al 60% (603 mg; 15.081 mmol) a una solución con agitación de prod. int. 3 (1.7 g; 5.027 mmol) en DMF (9.7 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 20 min. Se añadió 1-bromo-3-metoxipropano (1 g; 6.535 mmol) a 0 °C. Se dejó agitar la mezcla de reacción a t.a. durante 1 h, se hidrolizó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante CL preparativa (irregular, 15-40 µm, 90 g, Merck). Fase móvil (el 85% de heptano, el 15% de EtOAc). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar prod. int. 4 (1.66 g; 79%).

15 Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla de acuerdo con un protocolo de reacción análogo al utilizado para el prod. int. 4:

 Prod. int. 5 (a partir del prod. int. 2 y 2-bromoetil metil éter)	 Prod. int. 6 (a partir del prod. int. 3 y (3-bromopropoxi)-terc-butildimetilsilano)
 Prod. int. 7 (a partir del prod. int. 2 y (3-bromopropoxi)-terc-butildimetilsilano)	

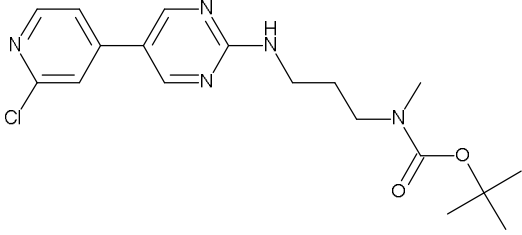
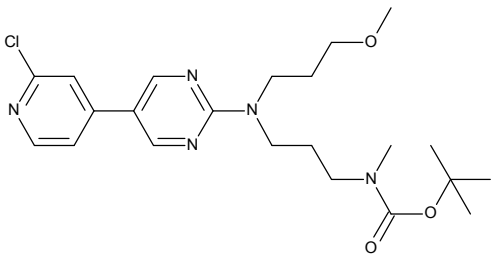
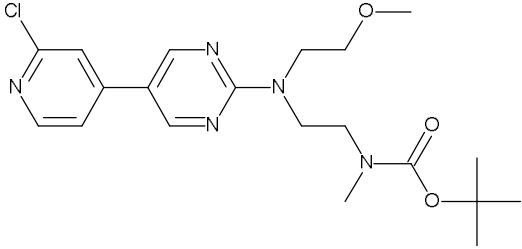
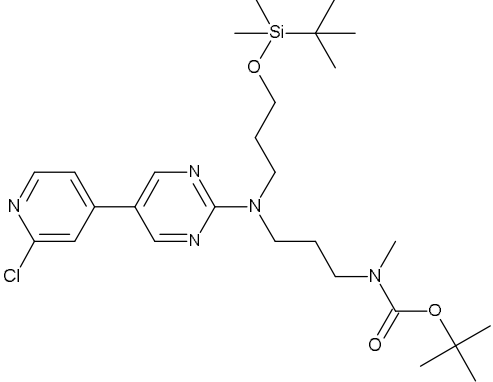
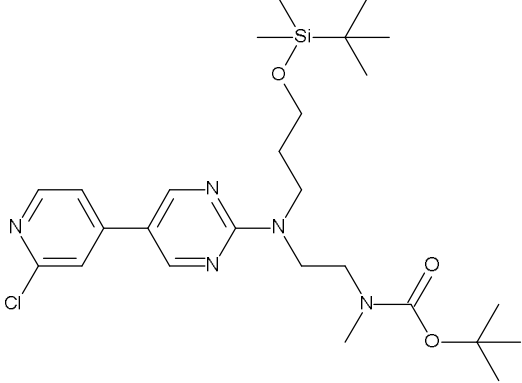
c) Preparación del prod. int. 8



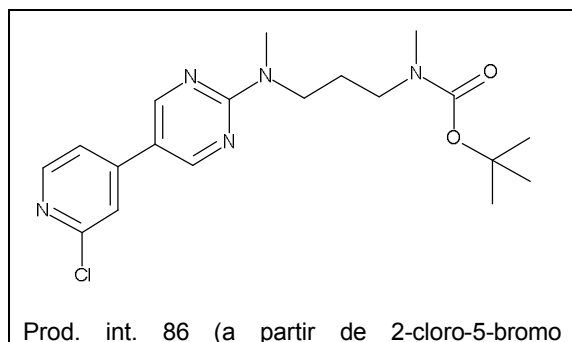
5

Se disolvió prod. int. 1 (34.4 g; 104 mmol) en dioxano (1000 ml). Se añadieron ácido 2-cloropiridina-4-borónico (18 g; 114 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6.12 g; 2.12 mmol) y Na_2CO_3 (solución ac. 2 M) (235 ml) bajo atmósfera de gas N_2 . La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE / EtOAc 10/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente produciendo 19 g de prod. int. 8 (53.0%).

Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla de acuerdo con un protocolo de reacción análogo al utilizado para el prod. int. 8:

 Prod. int. 9 (a partir del prod. int. 3)	 Prod. int. 10 (a partir del prod. int. 4)
 Prod. int. 11 (a partir del prod. int. 5)	 Prod. int. 12 (a partir del prod. int. 6)
 Prod. int. 13 (a partir del prod. int. 7)	

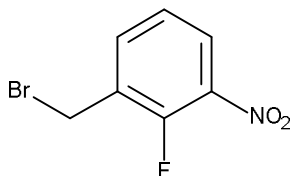
Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para los prod. int. 1 y prod. int. 8:



pirimidina y éster 1,1-dimetiletilico del ácido *N*-metil-*N*-[3-(metilamino)propil]-carbámico)

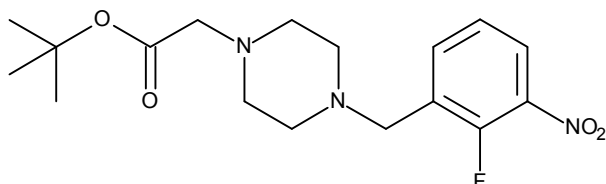
Ejemplo A2-a

a) Preparación del prod. int. 14



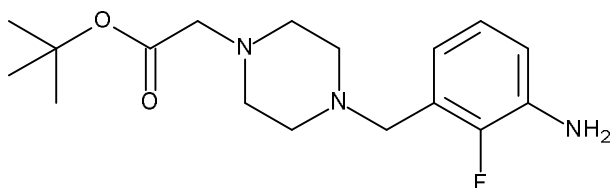
- 5 Se calentó una mezcla de 2-fluoro-3-nitrotolueno (33 g; 213 mmol), *N*-bromosuccinimida (41.7 g; 234.3 mmol) y una cantidad catalítica de azobisisobutironitrilo en tetracloruro de carbono (300 ml) a reflujo durante 24 h. Se filtró la mezcla. Se evaporó el disolvente orgánico a vacío para producir 50 g de prod. int. 14 (100%).

b) Preparación del prod. int. 15



- 10 Se añadió éster terc-butílico del ácido piperazina-1-acético (42.6 g, 213 mmol) a una suspensión de prod. int. 14 (50 g, 213 mmol) y carbonato de potasio en ACN (200 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 2 h. Se filtró la mezcla. Se evaporó el disolvente orgánico a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (de PE/EtOAc 8/1 a EtOAc puro). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para producir 38 g de prod. int. 15 (50%).

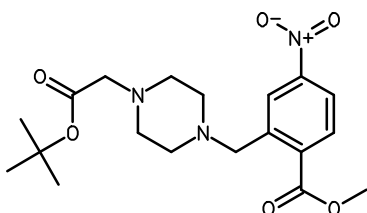
15 c) Preparación del prod. int. 16



- 20 Se disolvió prod. int. 15 (38 g; 108 mmol) en una mezcla de THF (120 ml), agua (60 ml) y MeOH (60 ml). Se añadieron Fe (60.3 g; 1080 mmol) y cloruro de amonio (57.8 g; 1080 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo durante 2 h. Se filtró la mezcla. Se añadieron salmuera y DCM al filtrado. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar 26 g de prod. int. 16 (74%).

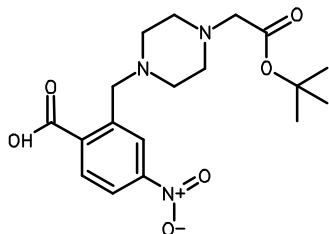
Ejemplo A2-b

a) Preparación del prod. int. 17



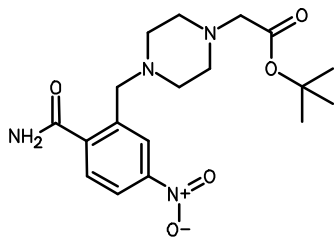
Se agitó una solución de éster metílico del ácido 2-bromometil-4-nitrobenzoico (110 g, 401 mmol), éster terc-butílico del ácido piperazina-1-acético (81 g, 405 mmol) y K_2CO_3 (c.s.) en ACN (1000 ml) durante 6 h a 50 °C. Se separó el precipitado por filtración y se eliminó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: PE/AcOEt de 10/1 a 1/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 130 g de prod. int. 17 (93%).

b) Preparación del prod. int. 18



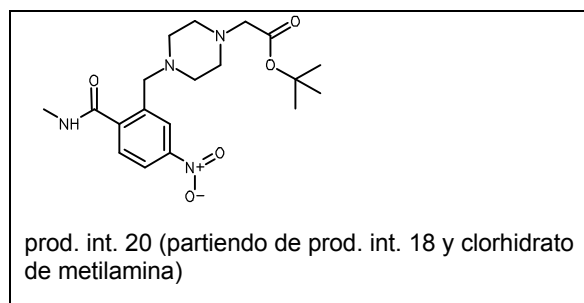
Se agitó una solución de prod. int. 17 (91 g, 231.3 mmol) y LiOH (1 mol/L en agua; 693.9 mL, 693.9 mmol) en THF (700 mL) durante 3 h a t.a. Se ajustó el pH de la reacción a pH 4-5 mediante adición de HCl 2 N. Se evaporó el disolvente orgánico a presión reducida. Se enfrió la mezcla hasta t.a., y se separó el precipitado por filtración y se secó para dar 70 g de prod. int. 18 (80%).

c) Preparación del prod. int. 19

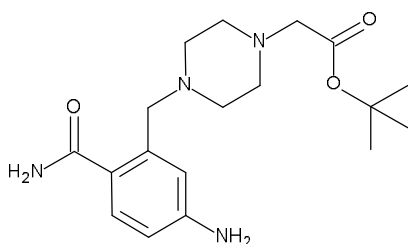


Se agitó una solución de prod. int. 18 (33 g, 87 mmol), clorhidrato de amonio (6.52g, 121.8 mmol), hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol (14.11 g, 104.4 mmol), 3-etil-1-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida·HCl (20.01 g, 104.4 mmol) y Et_3N (35.21 g, 348 mmol) en DMF (250ml) durante la noche a t.a. Se evaporó la mezcla a vacío, se añadió agua al residuo y se extrajo esta mezcla acuosa con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Se evaporó el disolvente y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 18.8 g de prod. int. 19 (57%).

Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla de acuerdo con un protocolo de reacción análogo al utilizado para el prod. int. 19:

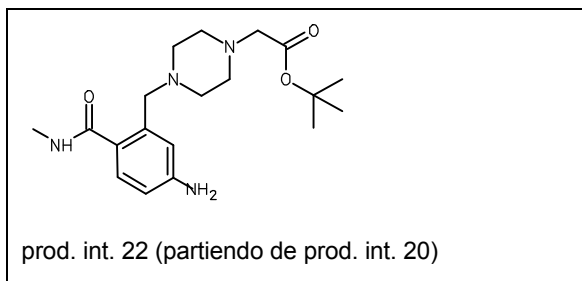


d) Preparación del prod. int. 21



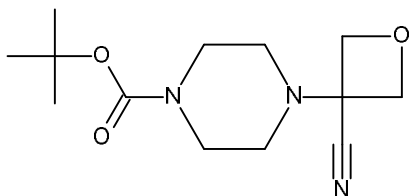
Se añadió Pt/C (5%)(1 g, 5.1 mmol) a una solución de prod. int. 19 (18.8 g, 49.7 mmol) en EtOH (350 ml) y se hidrogenó la suspensión resultante bajo una atmósfera de hidrógeno durante 15 h a 40 °C. Se separó el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado a presión reducida. Rendimiento: 16.0 g de prod. int. 21 (92%).

Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla de acuerdo con un protocolo de reacción análogo al utilizado para el prod. int. 21:



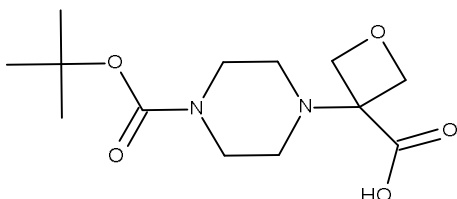
Ejemplo A2-c

a) Preparación del prod. int. 23



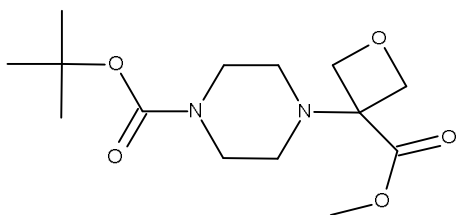
Se agitó una solución de 3-oxetanona (4 g; 55 mmol), cianuro de trimetilsililo (5.46 g; 55 mmol) y ZnI_2 (0.010 g) en terc-butil metil éter (10 ml) durante la noche. Después se añadió éster 1,1-dimetileílico del ácido 1-piperazincarboxílico, acetato (1:1) y se agitó adicionalmente la solución durante la noche. Se eliminó el disolvente. Se usó directamente el producto como tal para la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 14 g de prod. int. 23 (98%).

b) Preparación del prod. int. 24



Se sometió una solución de prod. int. 23 (14 g; 52 mmol) en NaOH 2 M (acuoso; 50 ml) y MeOH (100 ml) a reflujo durante 6 h y después se concentró. Se enfrió la solución restante hasta 0 °C, se acidificó hasta pH 5 mediante la adición de HCl concentrado, y después se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para dar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 14 g de prod. int. 24 (94%).

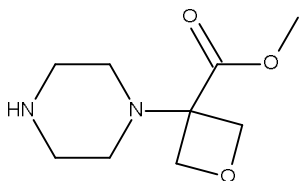
c) Preparación del prod. int. 25



A una mezcla de prod. int. 24 (10 g; 34.92 mmol) y Cs_2CO_3 (16.9 g; 52 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió MeI (10.50 g; 74 mmol) a t.a. Tras agitar durante 12 h, se filtró la mezcla sobre Celite®. Se evaporó el filtrado y se purificó

el residuo con cromatografía en columna (eluyente: PE/EtOAc 100/10) sobre gel de sílice. Se recogió la fracción deseada y se eliminó el disolvente para dar 7.2 g de prod. int. 25 como sólido blanco que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

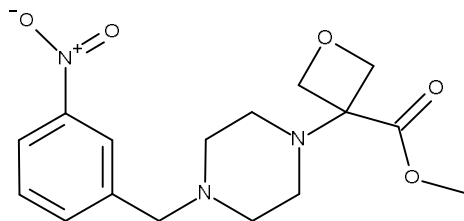
d) Preparación del prod. int. 26



Sal de TFA

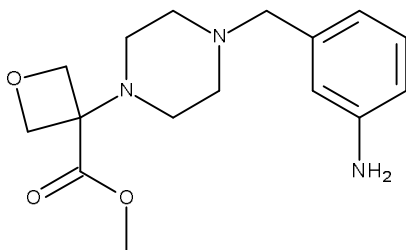
Se agitó prod. int. 25 (1.2 g; 4 mmol) en TFA al 20% en DCM (10 ml) durante 1 h. Se eliminó el disolvente para dar el producto en bruto, que se usó directamente como tal para la siguiente etapa de reacción.

e) Preparación del prod. int. 27



- 10 Se agitó una mezcla de prod. int. 26 (en bruto; aproximadamente 4 mmol), bromuro de 3-nitrobencilo (0.86 g; 4 mmol), K_2CO_3 (2.2 g; 16 mmol) y ACN (20 ml) durante la noche a t.a. Tras la filtración, se eliminó el disolvente y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc). Se recogió la fracción deseada y se eliminó el disolvente para dar el producto. Rendimiento: 0.67 g de prod. int. 27.

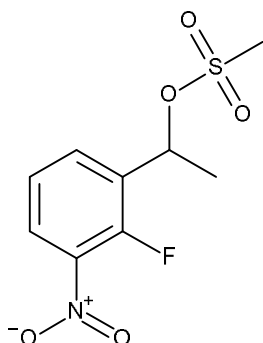
f) Preparación del prod. int. 28



Se hidrogenó prod. int. 27 (0.67 g; 2 mmol) con Pt/C (0.1 g) como catalizador en MeOH (10 ml) bajo H_2 (20 Psi) a t.a. durante 16 h. Después se separó el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente para dar prod. int. 28 (0.6 g; rendimiento del 92%).

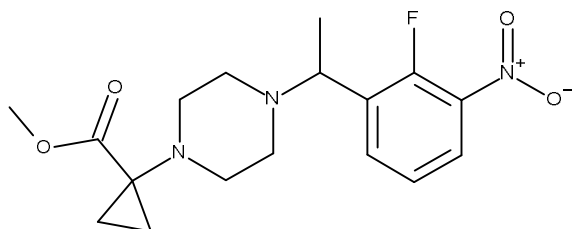
Ejemplo A2-d

a) Preparación del prod. int. 29



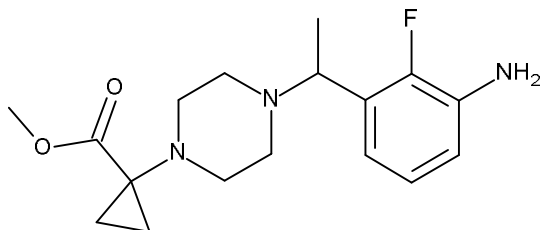
5 A una solución de 2-fluoro-3-nitro-benceno-1-etanol (4.6 g; 23.602 mmol) en DCM (50 ml) se le añadieron DIPEA (10.611 ml; 61.572 mmol) y cloruro de mesilo (2.383 ml; 30.786 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a t.a. durante 2 h. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y se añadió EtOAc para extraer el producto. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se eliminó el disolvente a vacío para dar 5 g de prod. int. 29 (80%).

b) Preparación del prod. int. 30



10 Se añadió éster metílico del ácido 1-(1-piperazinil)-ciclopropanocarboxílico·HCl (3.521 g; 15.955 mmol) a la mezcla de prod. int. 29 (4.2 g; 15.955 mmol) y K₂CO₃ (8.832 g; 64 mmol) en DMF(50 ml) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 4 h. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó a vacío. Se disolvió el producto en bruto en DCM y se añadieron 10 ml de HCl/dioxano (4 M). Se filtró el precipitado y después se disolvió en H₂O y se ajustó a pH > 7. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se evaporó. Se separó el residuo mediante columna de HPLC: Chiralpak OJ-H 250×4.6 mm de D.L., 5 μm, fase móvil: metanol (etanolamina al 0.05%) en CO₂ desde el 5% hasta el 40%, velocidad de flujo: 2.35 mL/min. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 150 mg de prod. int. 30 (40%).

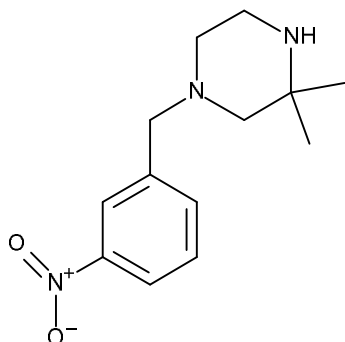
c) Preparación del prod. int. 31



20 Se sometió la mezcla de prod. int. 30 (2.8 g; 7.969 mmol), Fe (4.768 g; 85.38 mmol), NH₄Cl (4.567 g; 85.38 mmol) en MeOH/H₂O/THF 1/1/2 (60 ml) a reflujo durante 30 min. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío. Se extrajo el residuo con EtOAc. Se recogió la fase orgánica y se evaporó a vacío para dar 2.473 g de prod. int. 31 que se usó como tal para la siguiente etapa de reacción.

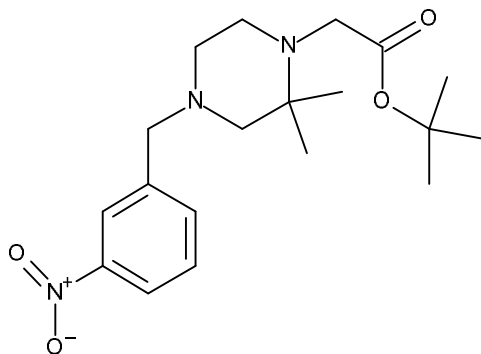
Ejemplo A2-e

a) Preparación del prod. int. 32



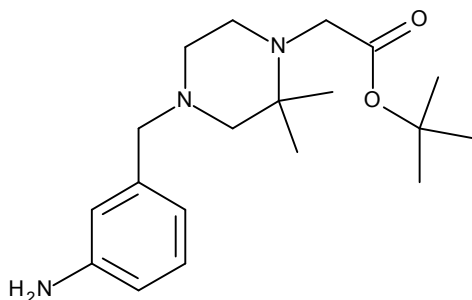
- 5 Se disolvieron 2,2-dimetilpiperazina (2.3 g; 20 mmol) y K_2CO_3 (5.5 g; 40 mmol) en ACN (50 ml) a 25 °C. Se añadió bromuro de 3-nitrobencilo (4.3 g; 20 mmol) gota a gota a 25 °C y se agitó la reacción durante otras 16 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado. Se purificó el producto en bruto mediante columna de cromatografía (DCM/MeOH 5/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar un sólido amarillo. Rendimiento: 2 g de prod. int. 32 (40%).

b) Preparación del prod. int. 33



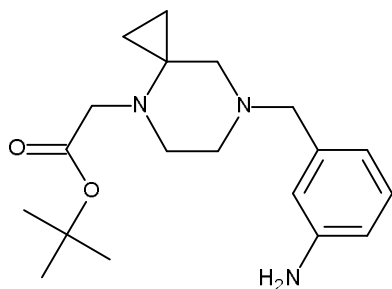
- 10 Se agitaron prod. int. 32 (2 g; 8 mmol) y K_2CO_3 (2.5 g; 18 mmol) en ACN (30 ml) a 25 °C. Se añadió éster 1,1-dimiletilico del ácido 2-bromo-acético (1.9 g; 9 mmol) gota a gota a 25 °C y se agitó la mezcla durante 16 h. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se purificó el producto en bruto mediante columna de cromatografía (PE/EtOAc 5/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar un sólido amarillo. Rendimiento: prod. int. 33 (1.6 g; 63%).

c) Preparación del prod. int. 34

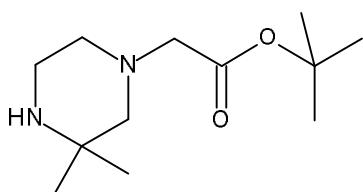


- 15 Bajo atmósfera de gas H_2 , se añadió Pt/C (0.2 g) a prod. int. 33 (1.6 g; 4.4 mmol) disuelto en MeOH (20 ml) y se hidrogenó la mezcla a 20 °C durante 12 h. Se separó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado para dar un aceite. Rendimiento: prod. int. 34 (1.5 g; 81.7%).

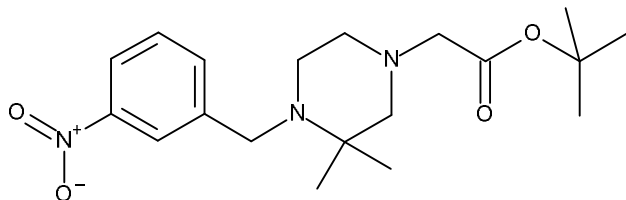
- 20 Se preparó producto intermedio 73 utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para prod. int. 32, prod. int. 33, prod. int. 34 y prod. int. 35, partiendo de 4,7-diazaespiro[2.5]octano, clorhidrato (1:2) y bromuro de 3-nitrobencilo:



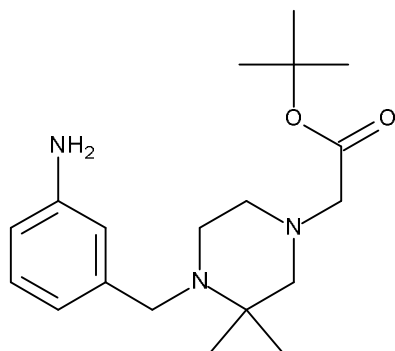
prod. int. 73

Ejemplo A2-fa) Preparación del prod. int. 35

- 5 Se agitó la mezcla de 2,2-dimetil-piperazina (2 g; 17.5 mmol), éster 1,1-dimetileílico del ácido 2-bromo-acético (3.4 g; 17.5 mmol) y Na_2CO_3 (3.7 g; 35 mmol) en ACN (30 ml) a t.a. durante la noche. Se filtró el sólido. Se concentró el filtrado para dar producto en bruto. Rendimiento: 4.0 g de prod. int. 35 (100%).

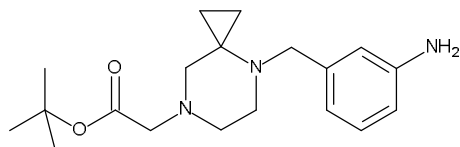
b) Preparación del prod. int. 36

- 10 Se agitó la mezcla de prod. int. 35 (4 g; 17.5 mmol), bromuro de 3-nitro bencilo (3.8 g; 17.5 mmol) y Na_2CO_3 (3.7 g; 35 mmol) en ACN (30 ml) a t.a. durante la noche. Se filtró el sólido. Se concentró el filtrado para dar producto en bruto. Rendimiento: 4.5 g del producto intermedio 36 (70.3%).

c) Preparación del prod. int. 37

- 15 Se hidrogenó prod. int. 36 (4.4 g; 12 mmol) en EtOH (100 ml) bajo atmósfera de gas H_2 (20 Psi) con Pt/C (0.5 g) como catalizador a t.a. Tras el consumo de 3 eq. de H_2 se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado para dar el producto deseado. Rendimiento: 4 g de prod. int. 37 (100%).

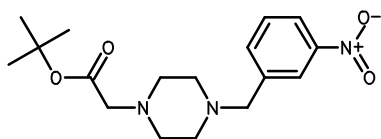
Se preparó producto intermedio 74 utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para prod. int. 35, prod. int. 36 y prod. int. 37, partiendo de 4,7-diazaespiro[2.5]octano, clorhidrato (1:2) y éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-bromo-acético:



prod. int. 74

5 Ejemplo A2-g

a) Preparación del prod. int. 40

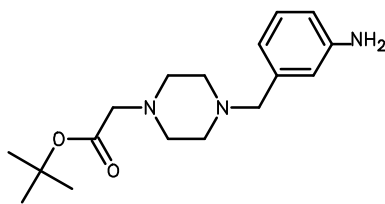


Se realizó el protocolo de síntesis dos veces con las mismas cantidades de 1-(3-nitrobenzil)piperazina (20 g; 84.74 mmol).

- 10 Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral) (8.7 g; 216.94 mmol) en porciones a una solución con agitación de 1-(3-nitrobenzil)piperazina (40 g; 180.784 mmol) en DMF (190 mL) a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadió bromoacetato de terc-butilo (26.5 mL; 180.784 mmol) gota a gota a 5 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos. Se añadieron agua y EtOAc y se separaron las fases. Se secó (MgSO₄) la fase orgánica, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el sólido mediante CL preparativa (SiOH irregular, 20-45
- 15 μ m, 1000 g, DAVISIL). Fase móvil (el 60% de heptano, el 3% de MeOH, el 37% de EtOAc). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento total: 44.5 g de prod. int. 40 (73%).

b) Preparación del prod. int. 41

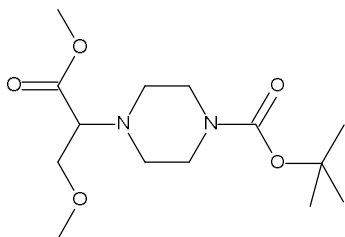


- 20 Se realizó el protocolo de síntesis dos veces con las mismas cantidades de prod. int. 40 (9 g; 26.833 mmol).

Se hidrogenó una mezcla de prod. int. 40 (18 g; 53.667 mmol) en MeOH (650 mL) bajo atmósfera de gas H₂ a presión atmosférica a t.a. en presencia de níquel de Raney (19 g; 322.819 mmol) como catalizador. Se separó el sólido por filtración sobre un lecho de Celite® y se evaporó el filtrado. Rendimiento total de 15.3 g de prod. int. 41 (93%).

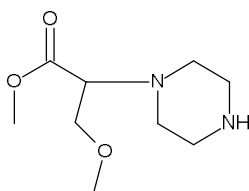
25 Ejemplo A2-h

a) Preparación del prod. int. 62



- 5 Se agitó una mezcla de éster 1,1-dimetiletilico del ácido 1-piperazincarboxílico, acetato (1:1) (9.5 g; 50.8 mmol), éster metílico del ácido 2-bromo-3-metoxi-propanoico (10.0 g; 50.8 mmol) y K_2CO_3 (10.5 g; 76.2 mmol) en ACN (150 ml) durante la noche a t.a. Después se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/EtOAc 1/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para proporcionar 13.9 g de prod. int. 62 (51%).

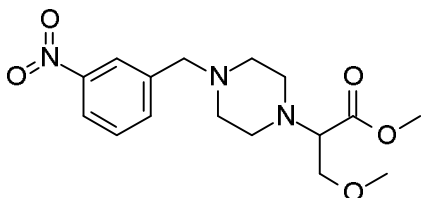
b) Preparación del prod. int. 63



Sal de HCl

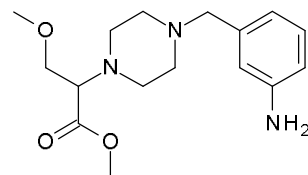
- 10 Se agitó una solución de prod. int. 62 (2.6 g; 8.6 mmol) en HCl/dioxano (15 ml) durante 16 h a t.a. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se obtuvieron 2 g de prod. int. 63 en bruto que se utilizaron como tales en la siguiente etapa de reacción.

c) Preparación del prod. int. 64



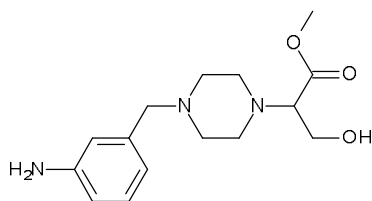
- 15 Se agitó una solución de prod. int. 63 (2 g) en ACN (15 ml) a t.a. Después se añadió K_2CO_3 (4.6 g; 33.6 mmol). Tras 10 minutos se añadió cloruro de 3-nitrobencilo (2 g; 9.26 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 20 h. Después se concentró la mezcla a vacío y se llevó el residuo a agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc 3/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2.2 g de prod. int. 64.

d) Preparación del prod. int. 65

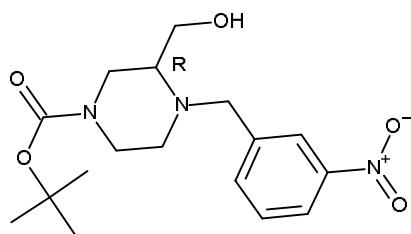


- 25 Se hidrogenó una mezcla de prod. int. 64 (2.2 g; 6.5 mmol) con Pt/C (0.2 g) como catalizador en MeOH (15 ml) a t.a. durante 20 h bajo flujo de gas H_2 . Se separó el sólido por filtración y se concentró el filtrado a vacío. Se utilizó el residuo como tal en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 2 g de prod. int. 65 (100%).

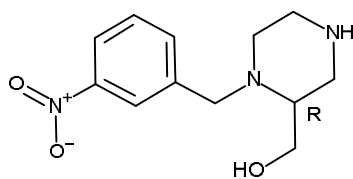
Se preparó producto intermedio 66 utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para prod. int. 62, prod. int. 63, prod. int. 64 y prod. int. 65, partiendo de éster metílico del ácido 2-bromo-3-hidroxi-propanoico y éster 1,1-dimetiletilico del ácido piperazincarboxílico, acetato (1:1):



prod. int. 66

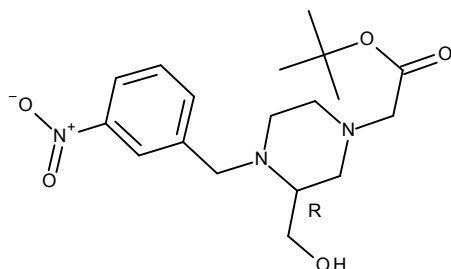
Ejemplo A2-ia) Preparación del prod. int. 67

- 5 Se agitó la mezcla de éster 1,1-dimetiletilico del ácido (3R)-3-(hidroximetil)-1-piperazincarboxílico (2.41 g; 11.15 mmol), bromuro de 3-nitrobencilo (2.53 g; 11.7mmol) y K_2CO_3 (1.34 g; 29 mmol) en ACN (50 ml) a t.a. durante 12 h. Se separó el precipitado por filtración. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/EtOAc 4/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 3.1 g de prod. int. 67 (rendimiento del 88%).

10 b) Preparación del prod. int. 68

Sal de HCl

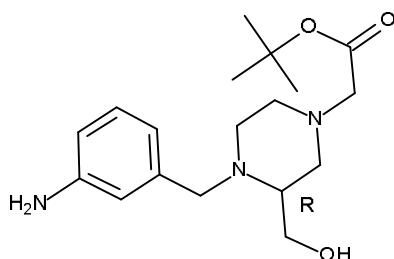
Se agitó la mezcla de prod. int. 67 (3.1 g; 8.83 mmol) en HCl (4 M en dioxano) (30 ml) a t.a. durante 3 h. Se eliminó el disolvente a vacío para dar 4 g de prod. int. 68 en bruto que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

c) Preparación del prod. int. 69

- 15 Se agitó la mezcla de prod. int. 68 (4 g), éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-bromo-acético (1.8 g; 9.3 mmol) y K_2CO_3 (3.6 g; 25.5 mmol) en ACN(60 ml) a t.a. durante 12 h. Se separó el precipitado por filtración. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/AcOEt 4/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2.8 g de prod. int. 69 (rendimiento del 88% para dos etapas).

20

d) Preparación del prod. int. 70



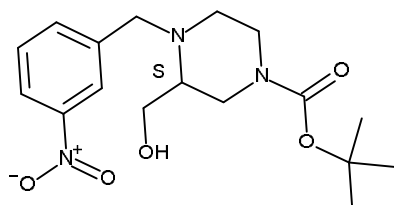
Se hidrogenó una mezcla de prod. int. 69 (2.8 g; 7.66 mmol) en MeOH (20 ml) a t.a. a presión atmosférica de gas H₂ con Pt/C (0.1 g) como catalizador. Tras la captación de H₂ (3 eq.), se separó el sólido por filtración y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 2.4 g de prod. int. 70 (93%).

- 5 Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para los prod. int. 67, prod. int. 68, prod. int. 69 y prod. int. 70:

Prod. int. 71 (partiendo de éster 1,1-dimetileílico del ácido (3S)-3-(hidroxi-metil)-1-piperazincarboxílico y bromuro de 3-nitrobencilo)	Prod. int. 72 (partiendo de éster 1,1-dimetileílico del ácido 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxílico y bromuro de 3-nitrobencilo)
---	---

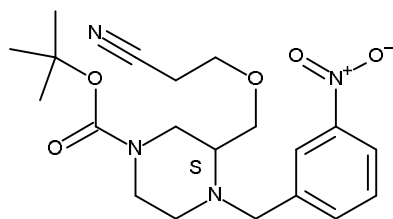
Ejemplo A2-j

a) Preparación del prod. int. 75



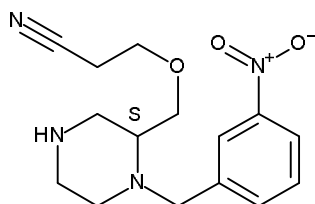
- 10 Se agitó la mezcla de éster 1,1-dimetileílico del ácido (3S)-3-(hidroximetil)-1-piperazincarboxílico (3.5 g; 16.183 mmol), bromuro de 3-nitrobencilo (5.243 g; 24.27 mmol) y K₂CO₃ (6.71 g; 48.55 mmol) y ACN (50 ml) a t.a. durante 12 h. Se separó el sólido por filtración. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna corta sobre gel de sílice (PE/EtOAc 1/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 2.5 g de prod. int. 75 (88%).

15 b) Preparación del prod. int. 76



Se añadió yoduro de tetrabutilamonio (0.665 g; 1.8 mmol) a la mezcla de prod. int. 75 (5 g; 14.229 mmol) en NaOH (80 ml; 640 mmol) y tolueno (8 ml) a t.a. Después se añadió acrilonitrilo (20.4 g; 384.5 mmol) a la mezcla. Se agitó la mezcla a t.a. durante 0.5 horas, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna corta sobre gel de sílice (PE/EtOAc 1/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 5.7 g de prod. int. 76 (95%).

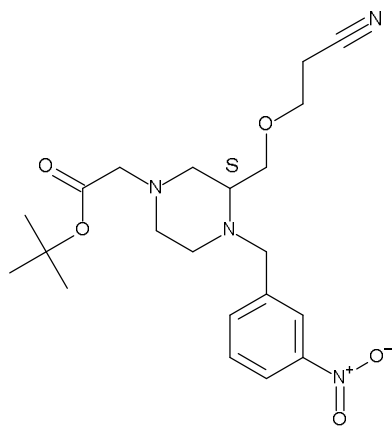
c) Preparación del prod. int. 77



Sal de TFA

Se agitó una mezcla de prod. int. 76 (5 g; 11.75 mmol), TFA (9 ml) y DCM (27 ml) a t.a. durante 2 h. Se eliminó el disolvente para obtener 5.17 g de prod. int. 77.

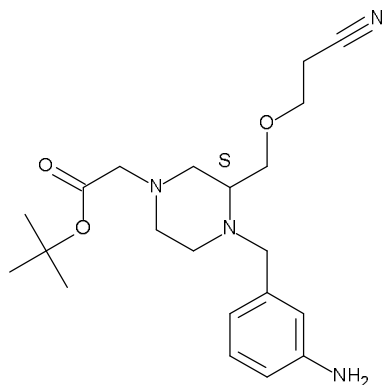
5 d) Preparación del prod. int. 78



Se agitó la mezcla de prod. int. 77 (5.172 g), éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-bromo-acético (3.511 g; 18 mmol), K₂CO₃ (8.28 g; 60 mmol) y ACN(100 ml) a t.a. durante 12 h. Se separó el sólido por filtración. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna corta sobre gel de sílice (PE/EtOAc 4/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 3.5 g de prod. int. 78.

10

e) Preparación del prod. int. 79

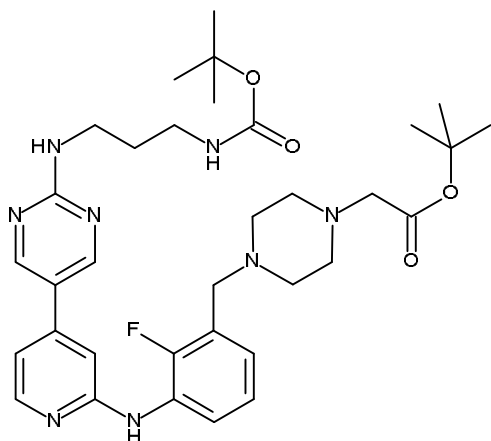


Se disolvió prod. int. 78 (3.5 g; 7.95 mmol) en THF (50 ml), MeOH (25 ml) y agua (25 ml). Se añadieron hierro (4.4 g; 79 mmol) y NH₄Cl (4.23 mmol; 79 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo durante 2 h. Se filtró la mezcla. Se añadieron salmuera y DCM al filtrado. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. Rendimiento: 3 g de prod. int. 79 (92%).

15

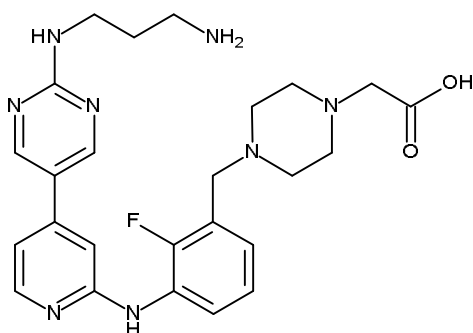
Ejemplo A3

a) Preparación del prod. int. 38



- 5 Se disolvieron prod. int. 8 (727.693 mg; 2 mmol) y prod. int. 16 (905.55 mg; 2.8 mmol) en dioxano (6 ml). Se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (183.147 mg; 0.2 mmol), S-phos (82.1 mg; 0.2 mmol) y Cs_2CO_3 (1303.277 mg; 4 mmol). Se calentó la mezcla a 160 °C durante 55 min. Se vertió la mezcla de reacción en dioxano (100 ml). Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. sobre (RP Vydac Denali C18 – 10 μm , 200 g, 5 cm). Fase móvil (solución de NH_4HCO_3 al 0.25% en agua, ACN). Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. Rendimiento: 740 mg de prod. int. 38 (56.9%).

b) Preparación del prod. int. 39

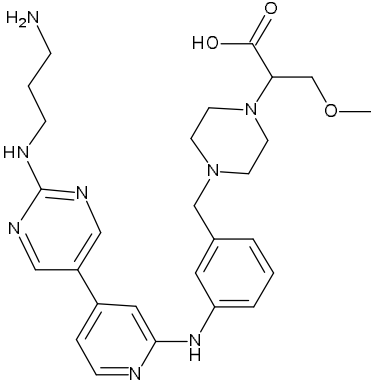
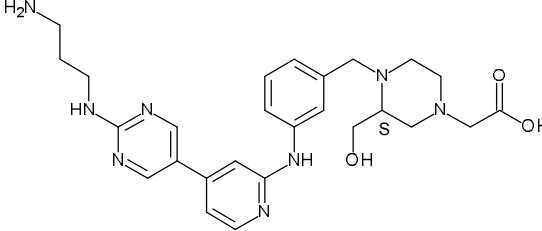
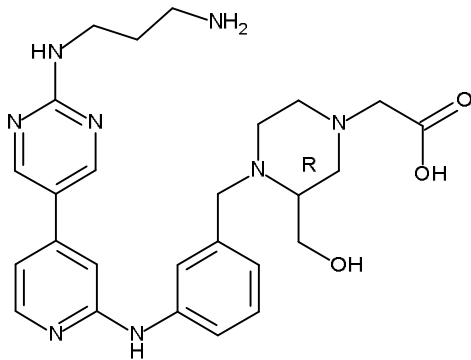
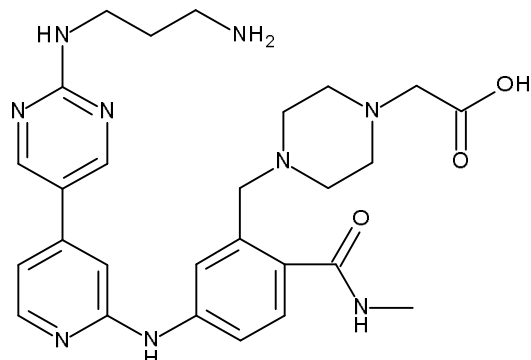
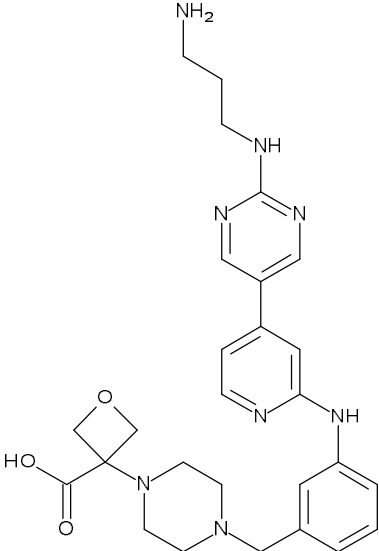
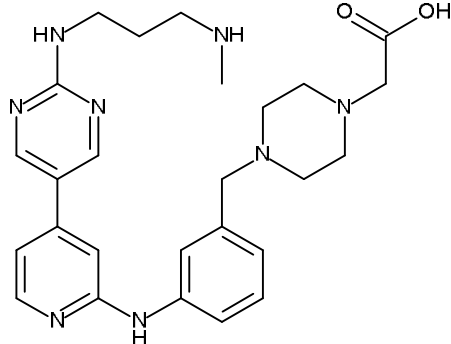


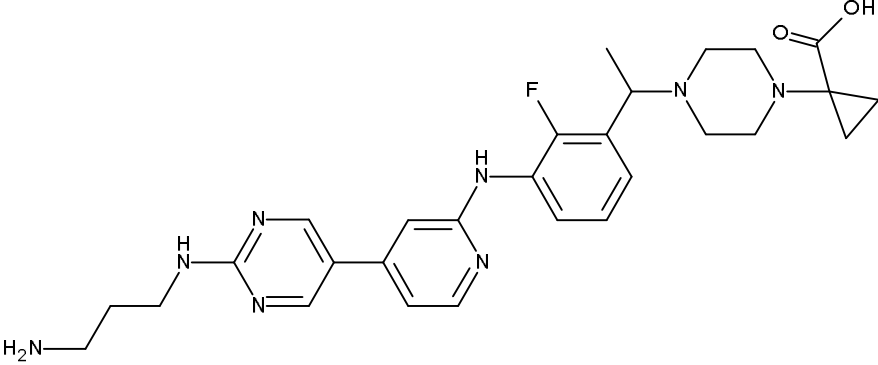
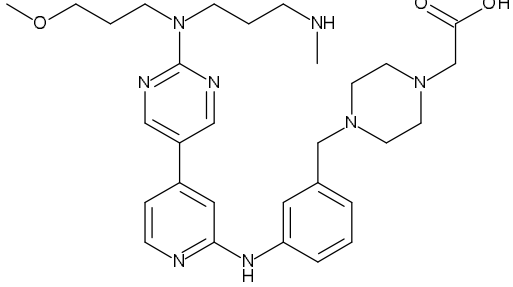
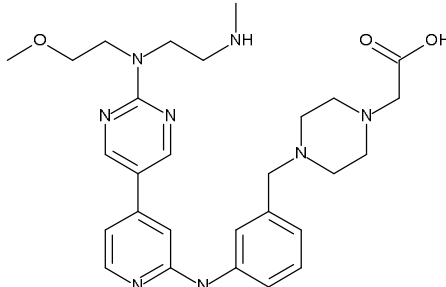
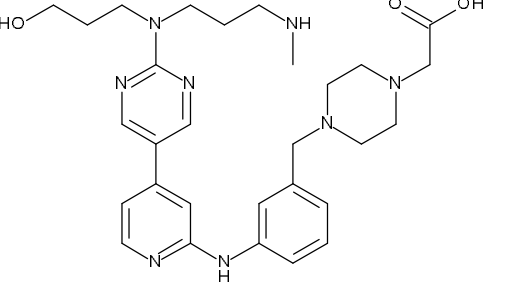
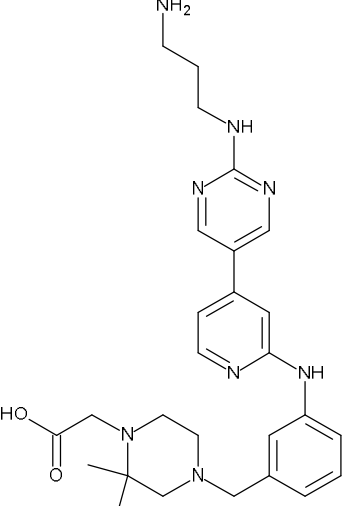
Sal de TFA

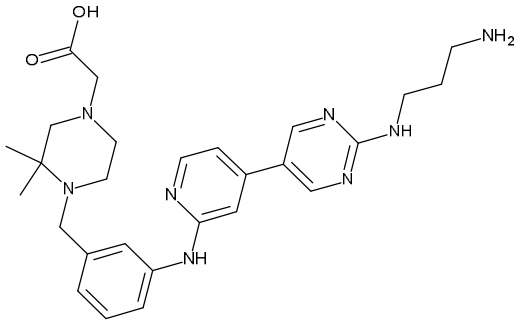
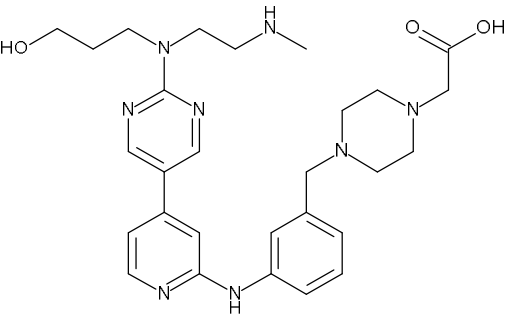
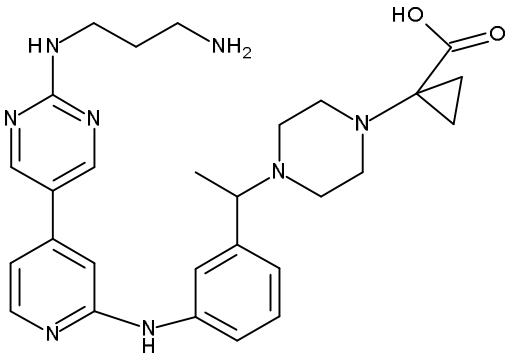
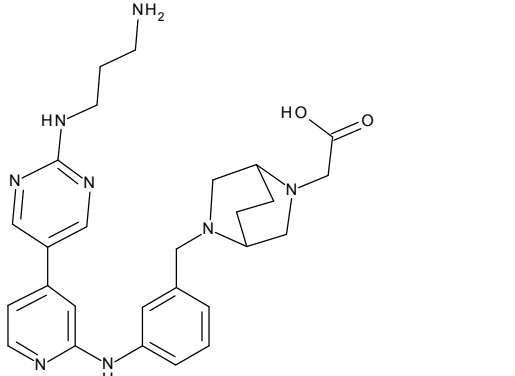
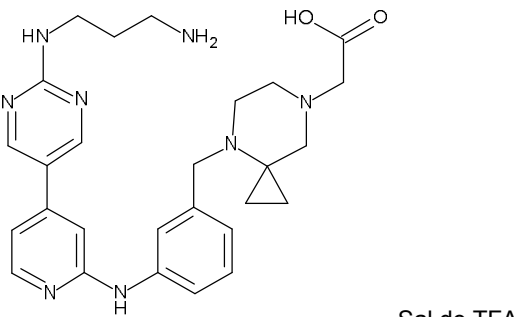
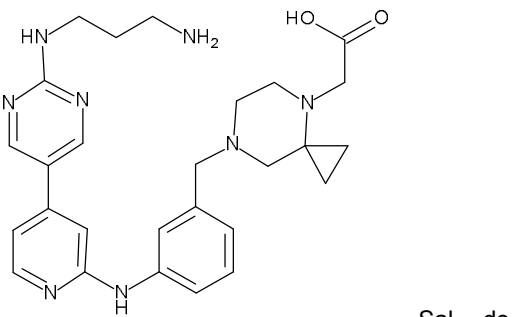
- 10 Se agitó una solución de prod. int. 38 (740 mg; 1.137 mmol) en TFA (9.326 g; 81.789 mmol) y DCM (18.652 ml) a t.a. durante 48 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se utilizó el residuo como tal en la siguiente etapa. Rendimiento de 1.211 g de prod. int. 39.

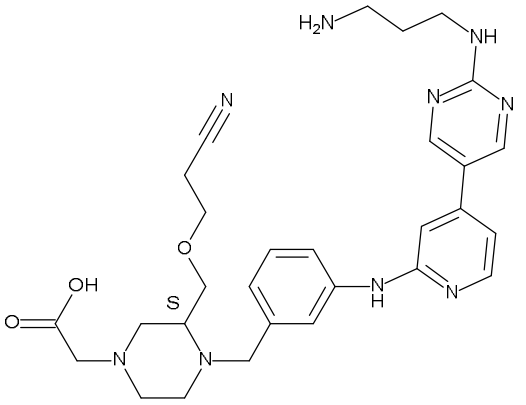
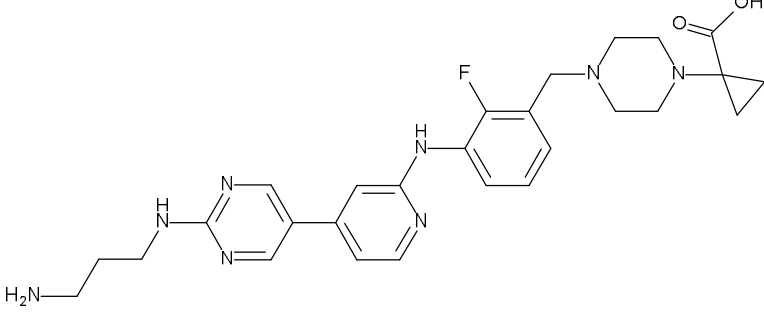
- 15 Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla utilizando en primer lugar un protocolo de reacción análogo al utilizado para el prod. int. 38, seguido por un protocolo de reacción análogo al utilizado para el prod. int. 39.

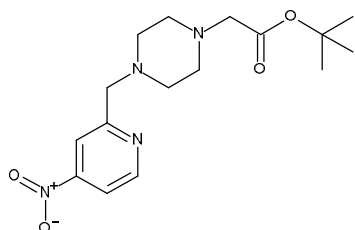
TFA Prod. int. 42 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 66; utilizado para el comp. 30)	TFA Prod. int. 43 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 21; utilizado para el comp. 4)
---	--

 Sal de TFA Prod. int. 44 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 65; utilizado para el comp. 31)	 Sal de TFA Prod. int. 45 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 71; utilizado para el comp. 7)
 Sal de TFA Prod. int. 46 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 70; utilizado para el comp. 8)	 Sal de TFA Prod. int. 47 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 22; utilizado para el comp. 9)
 Sal de TFA Prod. int. 48 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 41; utilizado para el comp. 13)	 Sal de HCl Prod. int. 49 (partiendo de prod. int. 9 y prod. int. 41; utilizado para el comp. 13)

int. 28; utilizado para el comp. 10)	
 Sal de HCl Prod. int. 50 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 31; utilizado para el comp. 32)	
 Sal de HCl Prod. int. 51 (partiendo de prod. int. 10 y prod. int. 41; utilizado para el comp. 14)	 Sal de HCl Prod. int. 52 (partiendo de prod. int. 11 y prod. int. 41; utilizado para el comp. 15)
 Sal de HCl Prod. int. 54 (partiendo de prod. int. 12 y prod. int. 41; utilizado para el comp. 17)	 Sal de TFA Prod. int. 55 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 34; utilizado para el comp. 18)

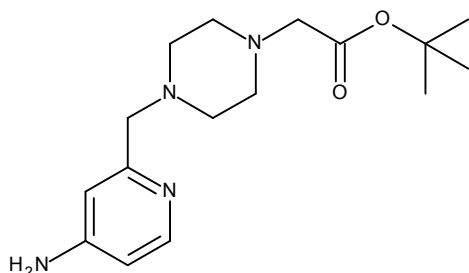
 Sal de TFA Prod. int. 56 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 37; utilizado para el comp. 19)	 Sal de HCl Prod. int. 53 (partiendo de prod. int. 13 y prod. int. 41; utilizado para el comp. 16)
 Sal de HCl Prod. int. 81 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 61; utilizado para el comp. 21)	 Sal de TFA Prod. int. 82 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 72; utilizado para el comp. 24)
 Sal de TFA Prod. int. 83 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 73; utilizado para el comp. 27)	 Sal de TFA Prod. int. 84 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 74; utilizado para el comp. 28)

 Sal de TFA Prod. int. 85 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 79; utilizado para el comp. 29)	
 Sal de HCl Prod. int. 80 (partiendo de prod. int. 59 y prod. int. 8; utilizado para el comp. 20)	

Ejemplo A4-a**a) Preparación del prod. int. 57**

- 5 Se añadió 2-clorometil-4-nitropiridina (2.75 g; 15.936 mmol) a la mezcla de éster 1,1-dimetileílico del ácido 1-piperazinacético (3.2 g; 15.978 mmol) y K_2CO_3 (4.4 g; 31.837 mmol) en ACN (50 ml). Se agitó la mezcla resultante a t.a. durante 16 h. Se separó el precipitado por filtración y se evaporó el filtrado a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/AcOEt 3/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 4 g de prod. int. 57 (74 %).

b) Preparación del prod. int. 58



Se disolvió prod. int. 57 (4 g; 11.778 mmol) en THF (60 ml), MeOH (30 ml) y agua (15 ml).

Se añadieron hierro (6.577 g; 117.78 mmol) y NH_4Cl (6.3 g; 117.78 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo durante 1 h. Se añadió EtOAc y se filtró la mezcla. El filtrado se concentró. Se añadió agua y se basificó la mezcla con solución acuosa de NaHCO_3 al 10% hasta $\text{pH} > 7$. Se extrajo la mezcla con DCM y MeOH (DCM/MeOH 5/1).

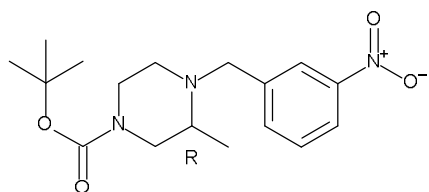
Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar 3 g de prod. int. 58 (76%).

Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla utilizando en primer lugar un protocolo de reacción análogo al utilizado para el prod. int. 57, seguido por un protocolo de reacción análogo al utilizado para el prod. int. 58.

Prod. int. 59 (partiendo de 1-(clorometil)-2-fluoro-3-nitro-benceno y éster metílico del ácido 1-(1-piperazinil)-ciclopropanocarboxílico)	Prod. int. 60 (partiendo de bromuro de 3-nitrobencilo y éster metílico del ácido 1-(1-piperazinil)-ciclopropanocarboxílico)
Prod. int. 61 (partiendo de 1-(1-cloro etil)-3-nitro-benceno y éster metílico del ácido 1-(1-piperazinil)-ciclopropanocarboxílico)	

Ejemplo A5a

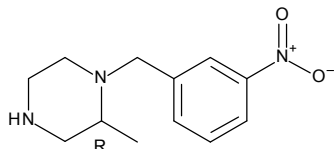
a) Preparación del prod. int. 92



A una solución de éster 1,1-dimetiletilico del ácido (3R)-3-metil-1-piperazincarboxílico (10 g; 49.93 mmol), bromuro de 3-nitrobencilo (10.79 g; 49.93 mmol) en ACN (200 ml) se le añadió K_2CO_3 (13.8 g; 99.86 mmol) y se agitó la

mezcla de reacción durante la noche. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 18 g de prod. int. 92 (100 %).

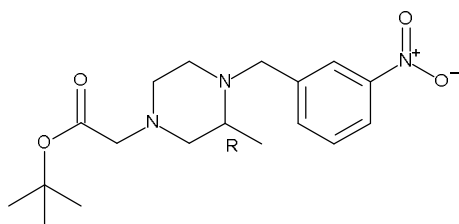
b) Preparación del prod. int. 93



Sal de HCl

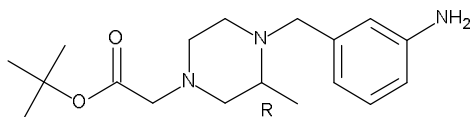
- 5 Se disolvió prod. int. 92 (18 g; 53.67 mmol) en DCM (150 ml). Se añadió HCl en dioxano (60 ml). Se agitó la solución durante la noche, y se evaporó el disolvente. Se utilizó el residuo en bruto (15 g) (que contenía prod. int. 93) como tal en la siguiente etapa de reacción.

c) Preparación del prod. int. 94



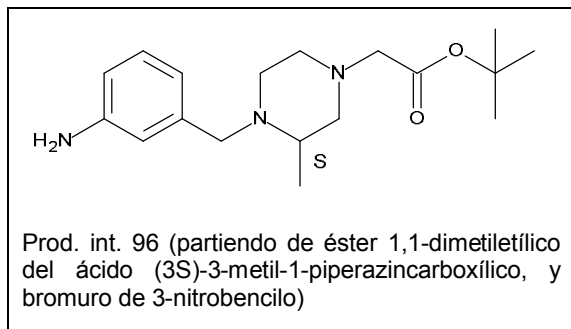
- 10 A una solución de prod. int. 93 (15 g) y éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-bromo-acético (11.31 g; 57.96 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió DIPEA (21.4 g; 165.6 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc 2/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 14 g de prod. int. 94.

d) Preparación del prod. int. 95



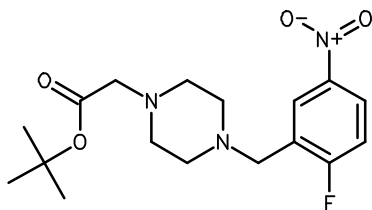
- 20 Se hidrogenó una mezcla de prod. int. 94 (14 g; 40.07 mmol) con Pt/C (0.9 g) como catalizador en MeOH (140 ml) bajo una presión de 40 psi de gas H_2 durante 5 h. Se separó el sólido por filtración sobre un lecho de Celite® que se lavó varias veces con MeOH. Se evaporaron los filtrados combinados hasta sequedad. Rendimiento: 12 g de prod. int. 95 (94 %).

Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para los prod. int. 92, prod. int. 93, prod. int. 94 y prod. int. 95.



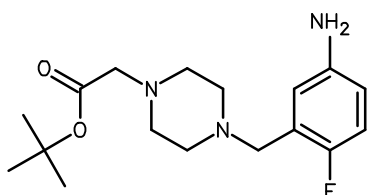
Ejemplo A5b

a) Preparación del prod. int. 97



- 5 Se añadió éster terc-butílico del ácido piperazin-1-acético (25.67 g, 128mmol) a una suspensión de 3-bromometil-4-fluoronitrobenzenceno (Journal of Medicinal Chemistry (1994), 37(9), 1362-70) (30 g, 128 mmol) y K_2CO_3 (35.3 g, 256 mmol) en ACN (400 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 2 h y después se filtró. Se evaporó el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (de PE/EtOAc 8/1 a EtOAc puro). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 28 g de prod. int. 97 (rendimiento del 62%).

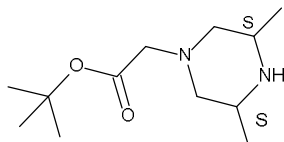
b) Preparación del prod. int. 98



- 10 Se disolvió prod. int. 97 (28 g, 79.2 mmol) en una mezcla de THF (40 ml), H_2O (40 ml) y MeOH (80 ml). Se añadieron Fe (44.2 g, 792 mmol) y NH_4Cl (42.3 g, 792 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo durante 2 h. Tras enfriar, se filtró la mezcla. Se añadieron salmuera y DCM al filtrado. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 24.3 g de prod. int. 98 (95 %).

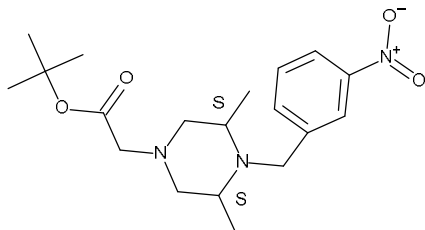
Ejemplo A5c

a) Preparación del prod. int. 99



- 15 Se agitó (2S,6S)-2,6-dimetil-piperazina (1.142 g; 10 mmol) en THF (c.s.).
- 20 En primer lugar se añadió DIPEA (5.17 ml; 30 mmol) y después bromoacetato de terc-butilo (1.624 ml; 11 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 2 h. Se evaporó la mezcla de reacción, se disolvió en DCM y se lavó la fase orgánica con una solución de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (eluyente: gradiente del 100% al 90% de DCM / del 0% al 10% de MeOH- NH_3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. Rendimiento: 0.56 g de prod. int. 99 (24.5 %).

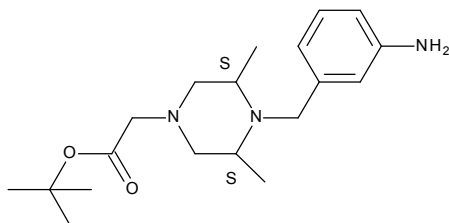
b) Preparación del prod. int. 100



- 25 Se agitó una mezcla de prod. int. 99 (0.56 g; 0.00245 mol), bromuro de 3-nitrobenzilo (0.583 g; 2.698 mmol) y DIPEA (1.268 ml; 7.358 mmol) en DMF (23.738 ml) a 75 °C durante 18 h. Se evaporó la mezcla de reacción. Se añadió una solución de $NaHCO_3$ en agua al residuo. Se extrajo el producto dos veces con DCM. Se lavó la fase orgánica con

agua, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporaron los disolventes del filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente del 100% al 90% de DCM / del 0% al 10% de MeOH-NH_3). Se recogió la fracción pura y se evaporó. Se disolvió el residuo en heptanos y se filtró. El filtrado se evaporó. Rendimiento: 0.59 g de prod. int. 100 (66 %).

5 c) Preparación del prod. int. 101



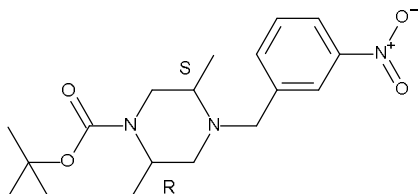
10 Se hidrogenó prod. int. 100 (0.59 g; 1.266 mmol) con Pt/C al 5% (0.2 g) como catalizador a t.a. en THF (25.762 ml) bajo atmósfera de hidrógeno hasta que se absorbieron 3 eq. de hidrógeno. Se retiró el catalizador mediante filtración sobre Dicalite®. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente del 100% al 90% de DCM / del 0% al 10% de MeOH-NH_3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. Rendimiento: 0.4 g de prod. int. 101 (94.7 %).

Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para los prod. int. 100 y prod. int. 101 (para el prod. int. 102), y prod. int. 99, prod. int. 100 y prod. int. 101 (para el prod. int. 103).

Prod. int. 102 (partiendo de éster 1,1-dimetiletilico del ácido 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-acético, y bromuro de 3-nitrobencilo)	Prod. int. 103 (partiendo de 3-(fenilmetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, y bromoacetato de terc-butilo)
--	--

15 Ejemplo A5d

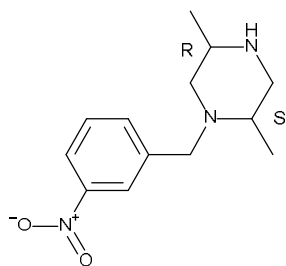
a) Preparación del prod. int. 104



20 A una mezcla de éster 1,1-dimetiletilico del ácido (2R,5S)-2,5-dimetil-1-piperazincarboxílico (1 g; 3.99 mmol) en DMF (30.877 ml) se le añadió DIPEA (2.749 ml; 15.951 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 min. Se añadió bromuro de 3-nitrobencilo (0.948 g; 4.387 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 75 °C durante 18 h. Se evaporó la mezcla de reacción, se disolvió en DCM y se añadió una solución de NaHCO_3 en agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó.

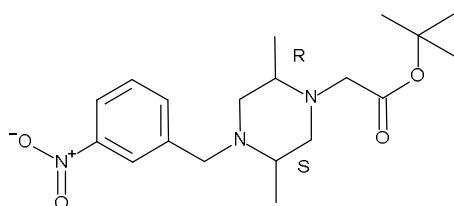
25 Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente del 100% al 90% de DCM / del 0% al 10% de MeOH-NH_3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. Rendimiento: 1.22 g de prod. int. 104 (87.5 %).

b) Preparación del prod. int. 105



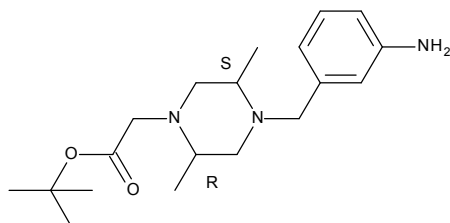
Se disolvió prod. int. 104 (1.22 g; 0.00349 mol) en iPrOH (80 ml). Se añadió HCl (6 M en iPrOH) (8.728 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1.5 h a temperatura de reflujo y se evaporó. Rendimiento: 0.87 g de prod. int. 105.

c) Preparación del prod. int. 106



Se suspendió prod. int. 105 (0.75 g) en ACN (47.136 ml). Se añadió DIPEA (1.037 ml; 0.00602 mol), y se añadió bromoacetato de terc-butilo (0.645g; 0.00331 mol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 h a t.a. y después se evaporó. Se disolvió el residuo en DCM y una solución de NaHCO₃ en agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. Rendimiento: 1.22 g de prod. int. 106.

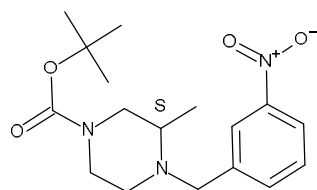
d) Preparación del prod. int. 107



Se hidrogenó prod. int. 106 (1.22g; 2.618 mmol) con Pt/C al 5% (0.2 g) como catalizador a t.a. en THF (53.27 ml) bajo atmósfera de hidrógeno hasta que se absorbieron 3 eq. de hidrógeno. Se retiró el catalizador mediante filtración sobre Dicalite®. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente del 100% al 85% de DCM / del 0% al 15% de MeOH-NH₃). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. Rendimiento: 0.88 g de prod. int. 107 (100 %).

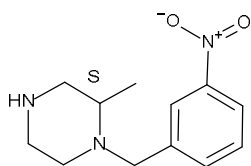
Ejemplo A5e

a) Preparación del prod. int. 108



Se disolvió éster 1,1-dimetiletilico del ácido (3S)-3-metil-1-piperazincarboxílico (17.13 g; 85.6 mmol) en ACN (150 ml). Se añadieron bromuro de 3-nitrobencilo (15.57 g; 77 mmol) y K₂CO₃ (13.6 g; 171.3 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante toda la noche. Se filtró la mezcla. El filtrado se concentró. Rendimiento: 28.2 g de prod. int. 108.

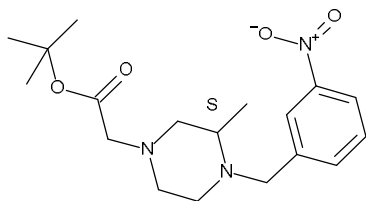
b) Preparación del prod. int. 109



Sal de HCl

Se disolvió prod. int. 108 (28.2g; 84 mmol) en HCl/EtOAc (200 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h. Se filtró el precipitado y se secó a vacío. Rendimiento: 11 g de prod. int. 109.

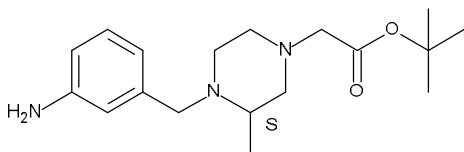
c) Preparación del prod. int. 110



5

Se disolvió prod. int. 109 (0.73 g) en DCM (20 ml). Se añadieron bromoacetato de terc-butilo (1.17 g; 3.7 mmol) y Et₃N (1.2 g; 9.3 mmol). Se agitó la mezcla a t.a. durante 3 h. Se lavó la mezcla con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 2.4 g de prod. int. 110 en bruto que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

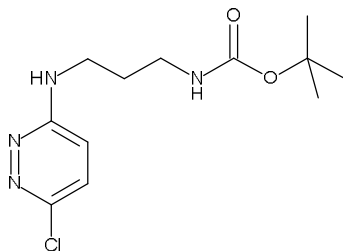
10 d) Preparación del prod. int. 111



Se disolvió prod. int. 110 (2.4 g) en MeOH (10 ml). Se añadió Pt/C (0.2 g). Se hidrogenó la mezcla a 40 °C bajo atmósfera de gas de hidrógeno (40 psi). Se filtró el catalizador. El filtrado se concentró. Rendimiento: 0.2 g de prod. int. 111.

15 Ejemplo A6

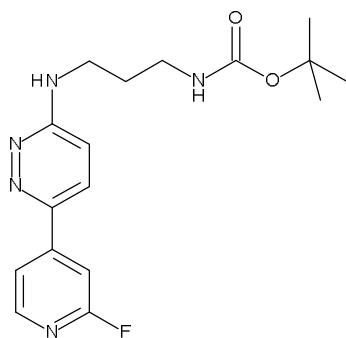
a) Preparación del prod. int. 87



20

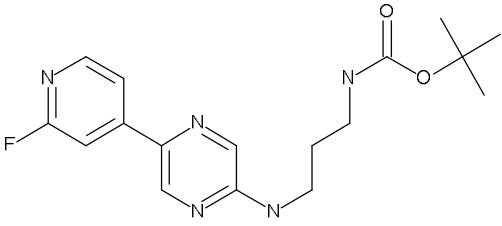
Se calentó la mezcla de 3,6-dicloropiridazina (3.0 g; 20 mmol) y éster terc-butílico del ácido N-(3-aminopropil)carbámico (7.0 g; 40 mmol) en MeOH (30 ml) a reflujo durante la noche. Se evaporó la mezcla a vacío para dar el producto intermedio en bruto. Se purificó este producto intermedio en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 10/1 de DCM/MeOH). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 4.5 g de prod. int. 87 (79 %).

b) Preparación del prod. int. 88



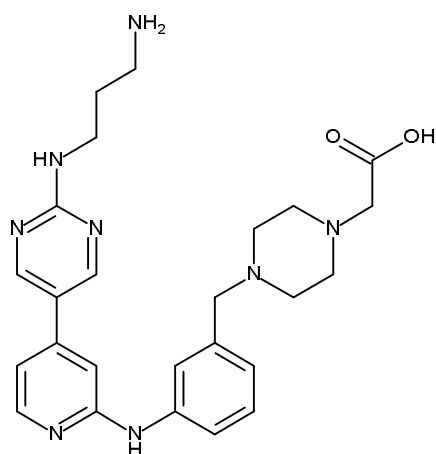
5 Se calentó una mezcla de prod. int. 87 (2.55 g; 8.89 mmol), ácido 2-fluoro-piridin-4-borónico (1.87 g; 13.3 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.2 g; 0.18 mmol) y Na_2CO_3 2 M (18 ml; 36 mmol) en dioxano (60 ml) a reflujo durante 12 h. Después se añadieron 100 ml de H_2O y se extrajo la mezcla con EtOAc. La fase orgánica se separó, se dejó secar en MgSO_4 , se separó por filtración y evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc 5/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2 g de prod. int. 88 (65 %).

10 Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla utilizando en primer lugar un protocolo de reacción análogo al utilizado para el prod. int. 87, seguido por un protocolo de reacción análogo al utilizado para el prod. int. 88.

 Prod. int. 89 (partiendo de 2,5-dicloro-pirazina y éster terc-butílico del ácido N-(3-aminopropil)carbámico)	
--	--

Ejemplo A7

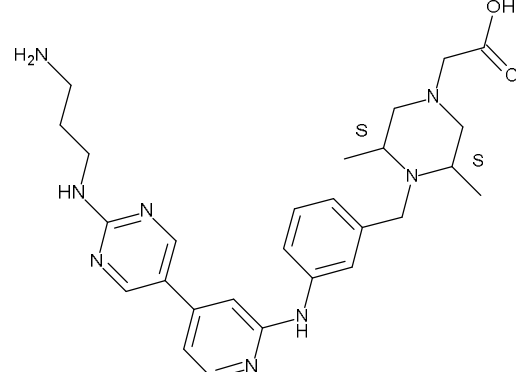
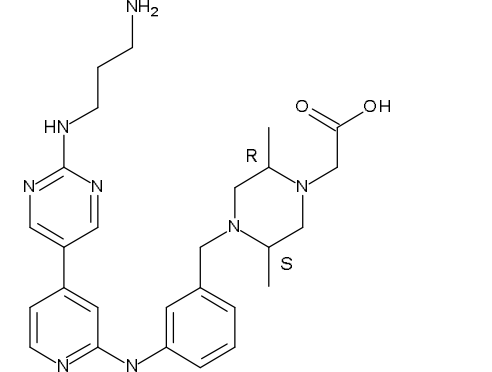
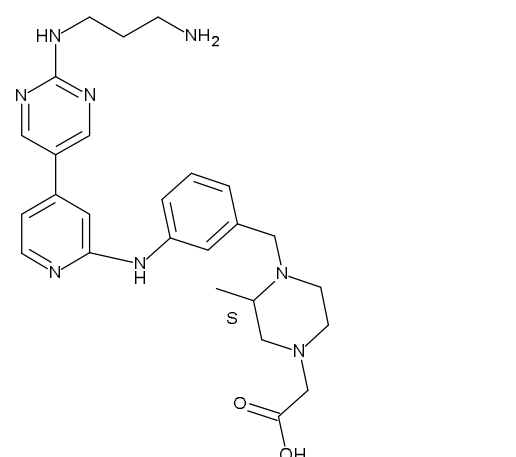
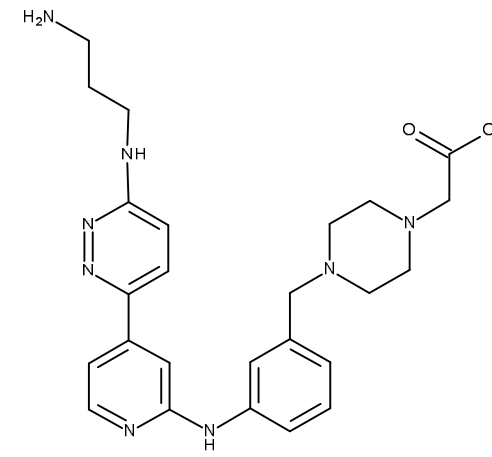
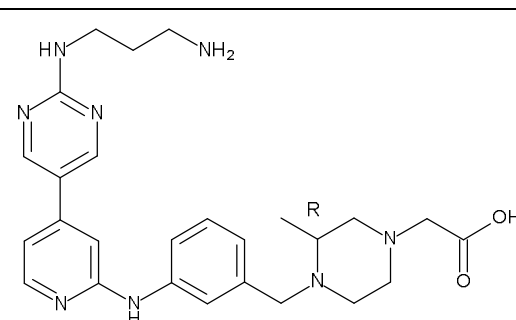
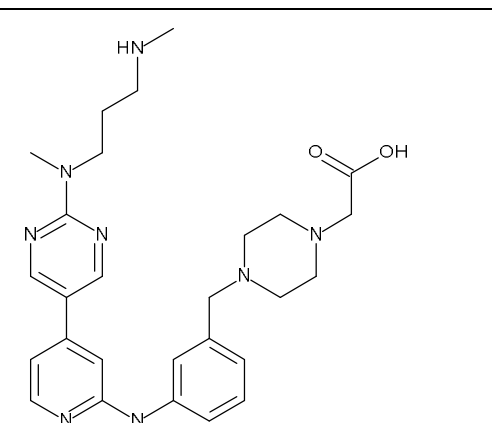
a) Preparación del prod. int. 90

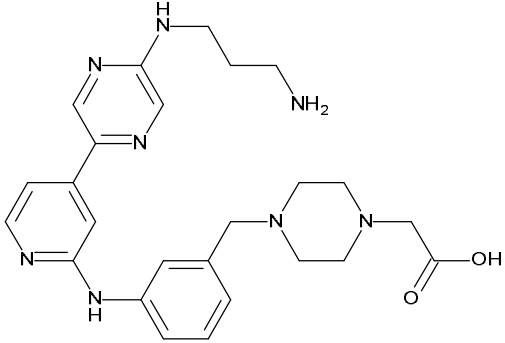
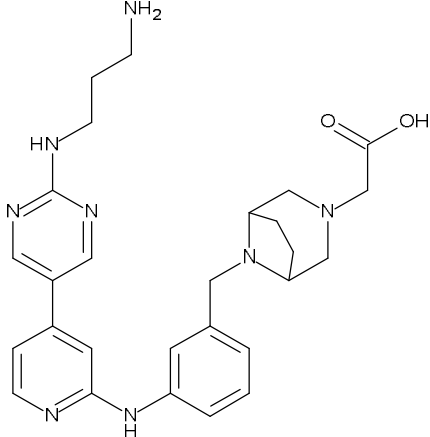
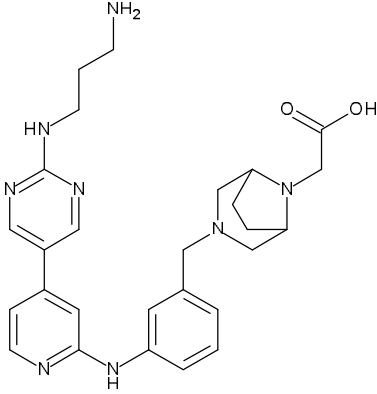


Sal de HCl

15 Se agitó una mezcla de prod. int. 8 (1.41 g; 3.604 mmol) y prod. int. 41 (1.79 g; 5.406 mmol) en n-butanol (11 ml) y HCl (6 M en iPrOH) (6.007 ml) y se calentó a 140 °C durante 3 h utilizando irradiación de microondas. Los disolventes se evaporaron. Rendimiento: 3.17 g de prod. int. 90 que se utilizó como tal en la siguiente etapa de reacción.

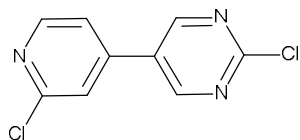
Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla utilizando un protocolo de reacción análogo al utilizado para el prod. int. 90.

 Sal de HCl Prod. int. 91 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 101; utilizado para el comp. 34)	 Sal de HCl Prod. int. 112 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 107; utilizado para el comp. 35)
 Prod. int. 113 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 96; utilizado para el comp. 36)	 Sal de TFA Prod. int. 114 (partiendo de prod. int. 88 y prod. int. 41; utilizado para el comp. 37)
 Sal de TFA Prod. int. 115 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 95; utilizado para el comp. 40)	 Sal de HCl Prod. int. 116 (partiendo de prod. int. 86 y prod. int. 41; utilizado para el comp. 38)

 Sal de HCl Prod. int. 117 (partiendo de prod. int. 89 y prod. int. 41; utilizado para el comp. 39)	 Sal de HCl Prod. int. 118 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 102; utilizado para el comp. 41)
 Sal de HCl Prod. int. 119 (partiendo de prod. int. 8 y prod. int. 103; utilizado para el comp. 42)	

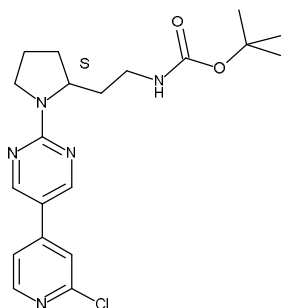
Ejemplo A8a

a) Preparación del prod. int. 120

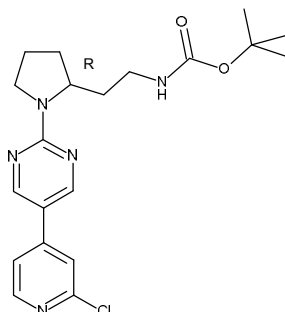


5 Se desgasificó una solución de ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (31.6 g; 200 mmol), 2-cloro-4-bromo-piridina (40.4 g; 209 mmol) y Na_2CO_3 (42.4 g) en dioxano (1000 ml) con N_2 durante 30 min. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y se sometió la mezcla a reflujo durante la noche. Se filtró la mezcla sobre Celite® y se vertió en agua. Se filtró el precipitado y se lavó con terc-butil metil éter. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: PE / EtOAc 2/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 12 g de prod. int. 120 (26.7 %).

10 b) Preparación del prod. int. 121



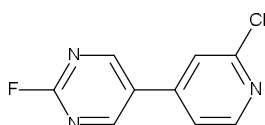
5 A una solución de éster 1,1-dimetiletilico del ácido [2-(2S)-2-pirolidiniletil]-carbámico (1.90 g; 8.85 mmol) en ACN (80 ml) se le añadieron prod. int. 120 (2 g; 8.85 mmol) y DIPEA(10 ml) a t.a. Se agitó la mezcla durante la noche. Se eliminó el disolvente. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc 4/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1.40 g de prod. int. 121 (39 %).



Se preparó prod. int. 121b de acuerdo con un protocolo de reacción análogo, pero se utilizó éster 1,1-dimetiletilico del ácido [2-(2R)-2-pirolidiniletil]-carbámico como material de partida.

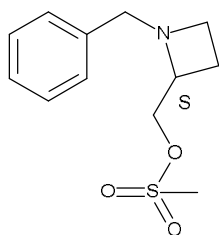
Ejemplo A8b

10 a-1) Preparación del prod. int. 122



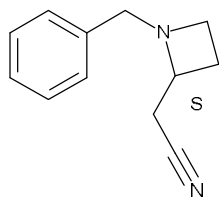
15 Se agitó la mezcla de prod. int. 120 (3 g; 13.271 mmol), KF (2.503g; 43.084 mmol) y 18-corona-6 (350.747 mg; 1.327 mmol) en ACN (40 ml) a 40 °C durante la noche bajo atmósfera de N₂. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/AcOEt 4/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente para dar el producto. Rendimiento: 2.8 g de prod. int. 122 (90 %).

a-2) Preparación del prod. int. 123



20 Se agitó una mezcla de (2S)-1-(fenilmetil)-2-azetidinmetanol (1.77 g; 10 mmol), cloruro de mesilo (1374.612 mg; 12 mmol) y Et₃N (2.168 ml; 15 mmol) en DCM (60 ml) a t.a. durante 10 h. Se lavó la solución con NaHCO₃ ac., agua y se separó la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 2.55 g de prod. int. 123 como aceite pegajoso.

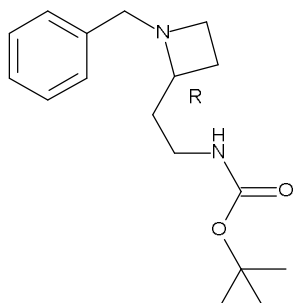
b) Preparación del prod. int. 124



5 Se calentó una mezcla de prod. int. 123 (2553.33 mg; 10 mmol), NaCN (1470.3 g; 30 mmol) y KI (0.1 mg) en DMSO (10 ml) hasta 50 °C durante 10 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/PE 4/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se eliminó el disolvente para dar un aceite pegajoso.

Rendimiento: 700 mg de prod. int. 124 (37.6%).

c) Preparación del prod. int. 125

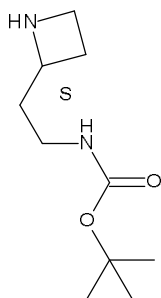


10 A una solución de prod. int. 124 (800 mg; 4.3 mmol), éster C,C'-bis(1,1-dimetiletilico) del ácido dicarbónico (1876.924 mg; 8.6 mmol) y NiCl₂·6H₂O (868.621 mg; 4.295 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió NaBH₄ (816.694 mg; 21.475 mmol) a 0 °C en porciones. Se continuó la agitación durante 30 minutos, y después se eliminó el disolvente y se vertió el residuo en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc 10/1).

15

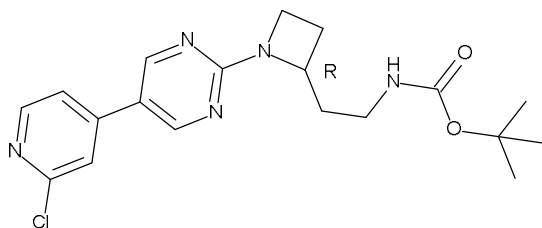
Se recogió la fracción deseada y se evaporó para dar 300 mg del producto deseado como un aceite (24%).

d) Preparación del prod. int. 126



20 Se hidrogenó una mezcla de prod. int. 125 (300 mg; 1 mmol) en MeOH (20 ml) a t.a. a presión atmosférica de gas H₂ con Pd/C (0.3 g) como catalizador. Tras la captación de H₂ (1 eq.), se separó el sólido por filtración y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 200 mg de prod. int. 126 (99 %).

e) Preparación del prod. int. 127

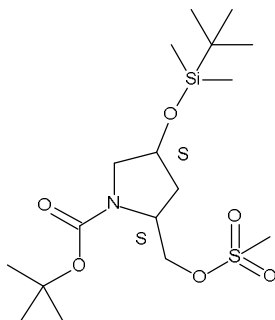


Se agitó una solución de prod. int. 126 (200.278 mg; 1 mmol), prod. int. 122 (209.607 mg; 1 mmol) y Et₃N (151.785 mg; 1.5 mmol) en THF (5 ml) durante la noche. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/AcOEt 4/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se eliminó el disolvente para dar el producto deseado.

Rendimiento: 310 mg de prod. int. 127 (65 %).

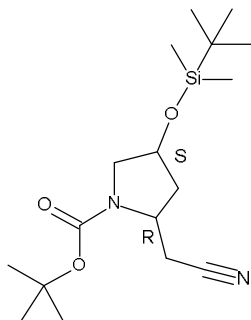
Ejemplo A9a

a) Preparación del prod. int. 136



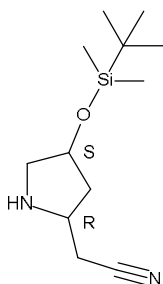
Se disolvió éster 1,1-dimetiletilico del ácido (2S,4S)-4-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-(hidroximetil)-1-pirolidincarboxílico (134 g; 404.195 mmol) en piridina (330 ml). Se añadió cloruro de mesilo (61.9 g; 540.371 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a t.a. Después se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó la fase orgánica con una solución de NaHCO₃ al 10%. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto en bruto que se utilizó como tal en la siguiente etapa de reacción sin purificación. Rendimiento: 146.0 g de prod. int. 136.

b) Preparación del prod. int. 137



Se añadió NaCN (73.5 g; 1499.78 mmol) a una solución de prod. int. 136 (163 g; 397.937 mmol) en DMSO (300 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta 60 °C durante 6 h. Tras completarse la reacción se disolvió la mezcla en EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se purificó el producto intermedio en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/AcOEt 20/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 108.0 g de prod. int. 137.

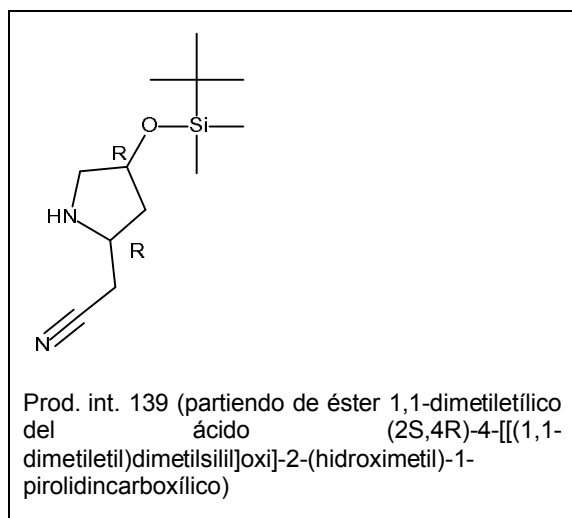
c) Preparación del prod. int. 138



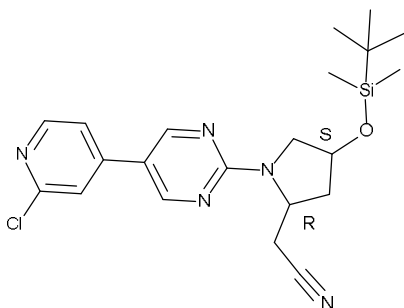
5

Se agitó una mezcla de prod. int. 137 (40 g; 117.463 mmol) y TFA (133.935 g; 1174.63 mmol) en DCM (400 ml) durante la noche a t.a. Se trató la mezcla con NaHCO_3 saturado y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a vacío para dar el producto intermedio en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/AcOEt 2/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 21.0 g de prod. int. 138 (70.6 %).

Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para los prod. int. 136, prod. int. 137 y prod. int. 138.



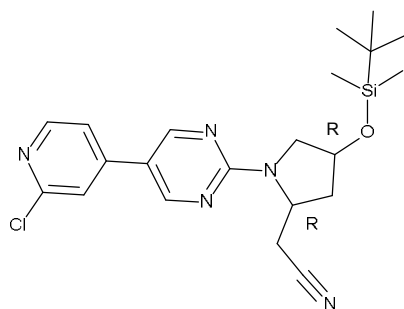
d) Preparación del prod. int. 140



10

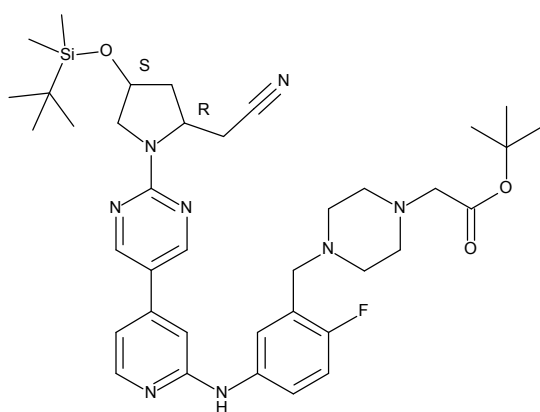
Se agitó la mezcla de prod. int. 120 (11.754g; 51.993 mmol), prod. int. 138 (21g; 87.348 mmol) y DIPEA (33.599 g; 259.965 mmol) en DMF(150 ml) a 90 °C durante 2 h. A la mezcla se le añadió agua y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavó la fase orgánica mediante agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a vacío para dar el producto intermedio en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/AcOEt 1/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 12.0 g de prod. int. 140 (52.6 %).

15



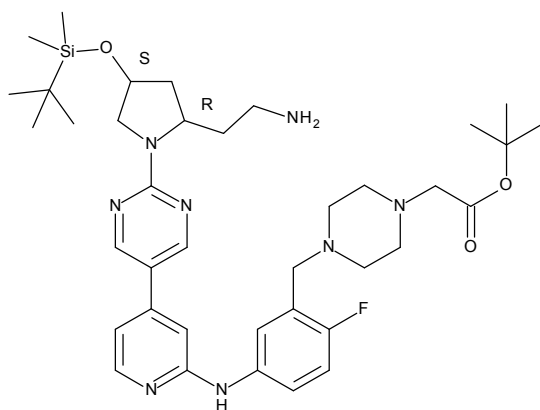
Se preparó prod. int. 142 de acuerdo con un protocolo de reacción análogo, pero se utilizaron prod. int. 120 y prod. int. 139 como materiales de partida.

e) Preparación del prod. int. 141



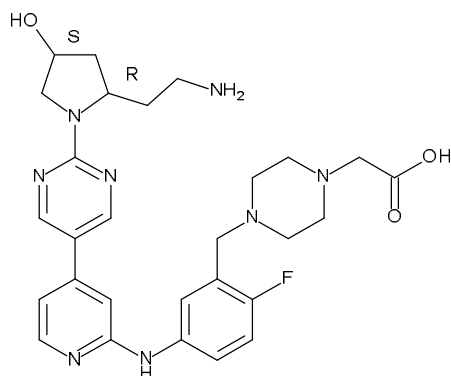
5 Bajo una atmósfera de N₂ se añadió Pd₂(dba)₃ (192mg; 0.21 mmol) a la mezcla de prod. int. 140 (1 g; 2.093 mmol),
prod. int. 98 (0.787g; 2.093 mmol), X-Phos (400 mg; 0.839 mmol) y K₂CO₃ (580 mg; 4.197 mmol) en tBuOH (30 ml) y
se sometió la mezcla a reflujo durante la noche. El precipitado se separó por filtración. Se concentró el filtrado a
vacío para dar el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante columna (eluyente: PE/AcOEt 1/4).
10 Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1.05 g de prod. int. 141 (50.45%;
sólido).

f) Preparación del prod. int. 143



Se hidrogenó una solución de prod. int. 141 (1.05 g; 1.336 mmol) en MeOH (30 ml) a 85 °C (presión atmosférica) con Ni de Raney (1 g) como catalizador en presencia de NH₄OH (6 ml). Tras el consumo de H₂ (2 eq.), se separó el sólido por filtración y se evaporó el filtrado para dar 830 mg de prod. int. 143.

g) Preparación del prod. int. 144

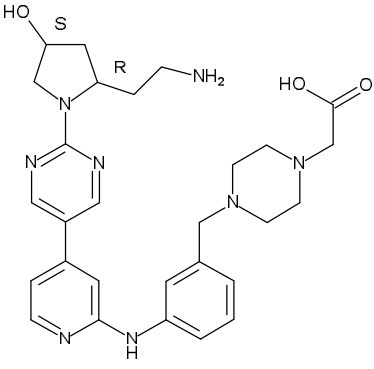
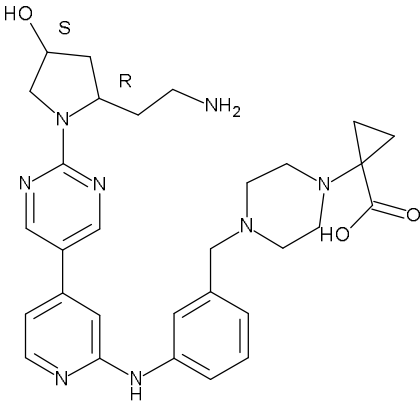
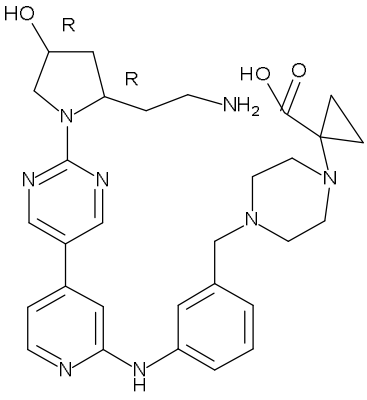
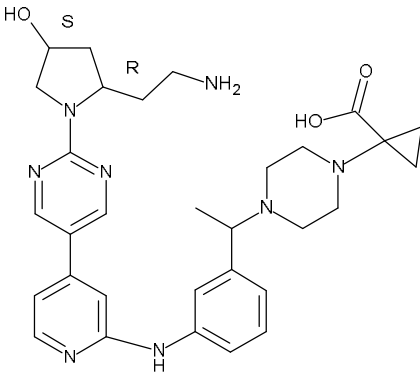
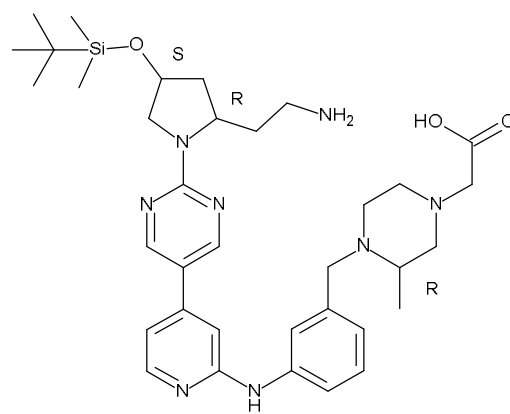
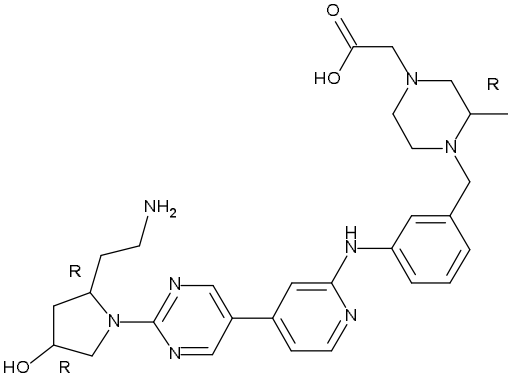


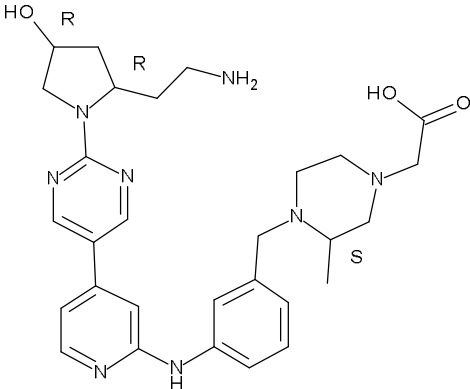
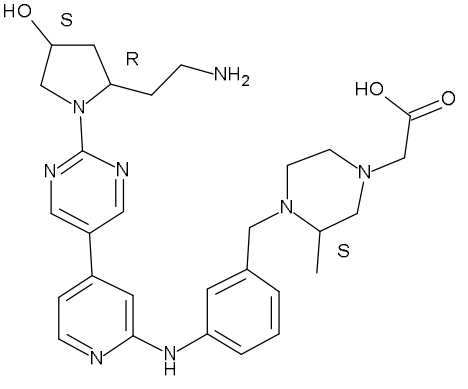
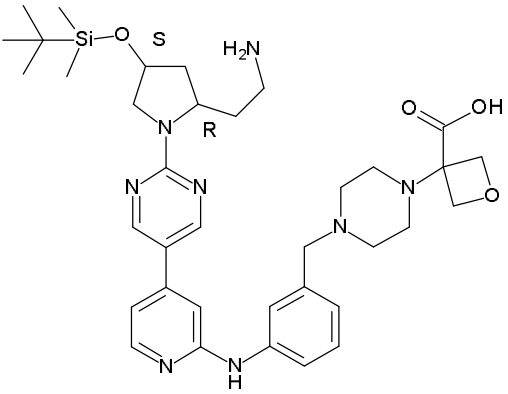
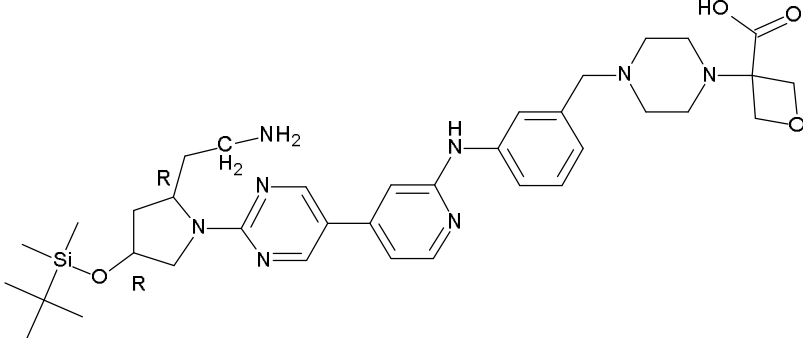
Sal de HCl

Se trató prod. int. 143 (800 mg; 1.037 mmol) con HCl 4 N en dioxano (20 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a t.a. Se evaporó la mezcla a vacío para dar 610 mg de prod. int. 144.

5 Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para los prod. int. 141, prod. int. 143 y prod. int. 144.

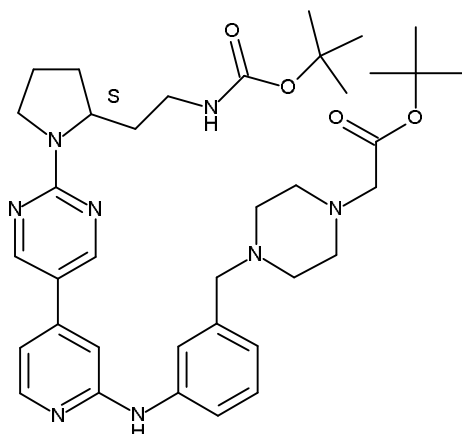
Sal de HCl Prod. int. 145 (partiendo de prod. int. 58 y prod. int. 140; utilizado para el comp. 51)	Sal de HCl Prod. int. 146 (partiendo de prod. int. 31 y prod. int. 140; utilizado para el comp. 52)
Sal de HCl Prod. int. 147 (partiendo de prod. int. 59 y prod. int. 140; utilizado para el comp. 53)	Sal de TFA Prod. int. 148 (partiendo de prod. int. 41 y prod. int. 142; utilizado para el comp. 54)

 Sal de TFA Prod. int. 149 (partiendo de prod. int. 41 y prod. int. 140; utilizado para el comp. 55)	 Sal de HCl Prod. int. 150 (partiendo de prod. int. 60 y prod. int. 140; utilizado para el comp. 56)
 Sal de HCl Prod. int. 151 (partiendo de prod. int. 60 y prod. int. 142; utilizado para el comp. 57)	 Sal de HCl Prod. int. 152 (partiendo de prod. int. 61 y prod. int. 140; utilizado para el comp. 58)
 Sal de TFA Prod. int. 153 (partiendo de prod. int. 95 y prod. int. 140; utilizado para el comp. 59)	 Sal de TFA Prod. int. 154 (partiendo de prod. int. 95 y prod. int. 142; utilizado para el comp. 60)

 Sal de TFA Prod. int. 155 (partiendo de prod. int. 96 y prod. int. 142; utilizado para el comp. 61)	 Sal de TFA Prod. int. 156 (partiendo de prod. int. 96 y prod. int. 140; utilizado para el comp. 62)
	 Prod. int. 158 (partiendo de prod. int. 28 y prod. int. 140; utilizado para el comp. 64)
 Prod. int. 157 (partiendo de prod. int. 28 y prod. int. 142; utilizado para el comp. 63)	

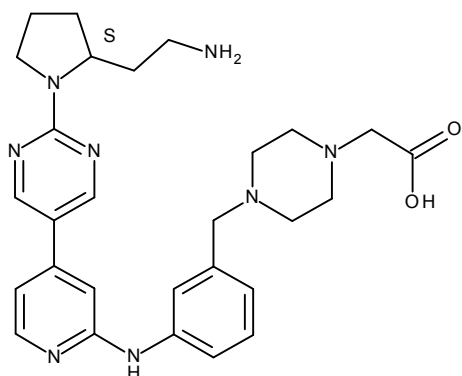
Ejemplo A9b

a) Preparación del prod. int. 128



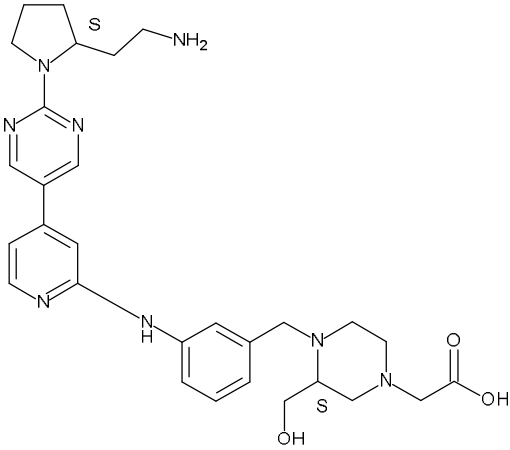
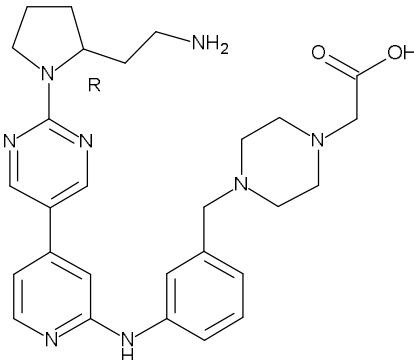
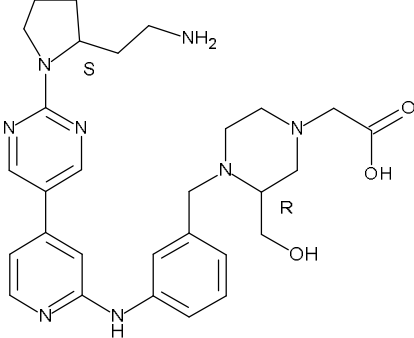
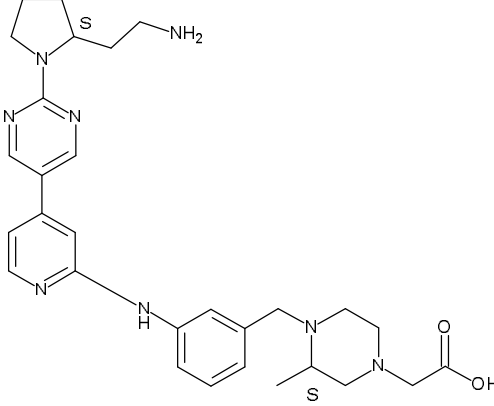
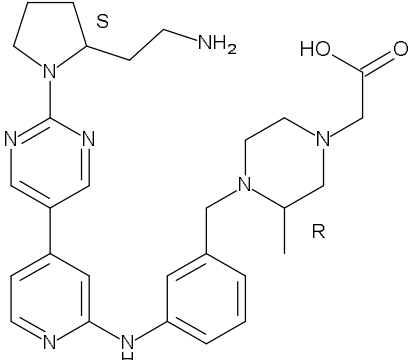
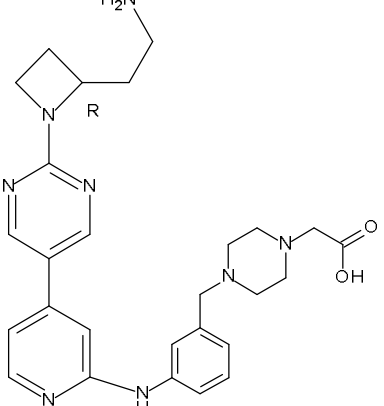
5

b) Preparación del prod. int. 129

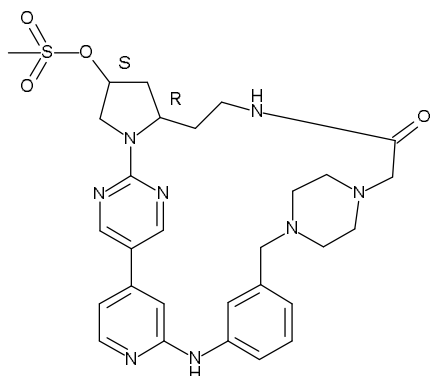


10

15

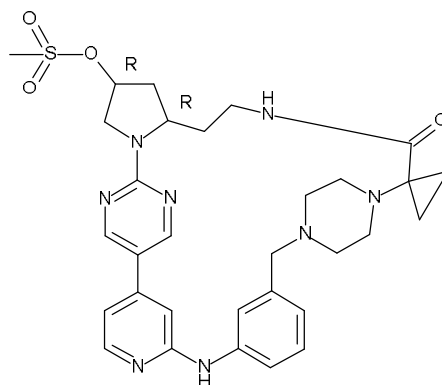
 Sal de TFA Prod. int. 130 (partiendo de prod. int. 121 y prod. int. 71; utilizado para el comp. 44)	 Sal de TFA Prod. int. 131 (partiendo de prod. int. 121b y prod. int. 41; utilizado para el comp. 45)
 Sal de TFA Prod. int. 132 (partiendo de prod. int. 121 y prod. int. 70; utilizado para el comp. 46)	 Sal de TFA Prod. int. 133 (partiendo de prod. int. 121 y prod. int. 96; utilizado para el comp. 47)
 Sal de TFA Prod. int. 134 (partiendo de prod. int. 121 y prod. int. 95; utilizado para el comp. 48)	 Sal de TFA Prod. int. 135 (partiendo de prod. int. 127 y prod. int. 41; utilizado para el comp. 49)

Ejemplo A10



a) Preparación del prod. int. 190

5 Se agitaron compuesto 55 (102.9 mg; 0.2 mmol) y DIPEA (155 mg; 1.2 mmol) en DCM (5 ml) a 5 °C. Se añadió cloruro de mesilo (144.5 mg; 1 mmol) gota a gota. Se continuó la agitación durante 1 h a t.a. Se añadió agua. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM y se secó la fase orgánica con MgSO₄, se filtró y se evaporó produciendo prod. int. 190 que se utilizó como tal en la siguiente etapa de reacción.

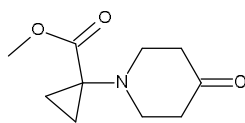


Se preparó prod. int. 191 (utilizado para el comp. 79) protocolo de reacción análogo, pero se utilizó compuesto 57 como material de partida.

de acuerdo con un

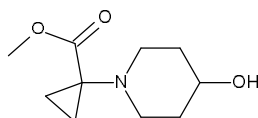
Ejemplo A11a

10 a) Preparación del prod. int. 192a



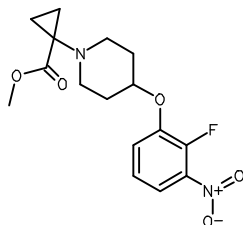
15 Se añadió una solución de yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxo-piperidinio (1:1) (30 g) en H₂O (70 ml) a lo largo de un periodo de 30 min a una mezcla a reflujo de éster metílico del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico, clorhidrato (1:1) (11.253 g, 74.233 mmol) y K₂CO₃ (1.026 g, 7.423 mmol) en MeOH (200 ml) bajo atmósfera de N₂. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura de reflujo durante 1 h. Después, se añadió más yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxo-piperidinio (1:1) (12 g) en H₂O (20 ml) a lo largo de un periodo de 10 min a la mezcla a reflujo. Se agitó la mezcla de reacción de nuevo durante 1 h y después se enfrió lentamente hasta t.a. (agitándose durante 2 h). Se concentró la solución y se diluyó el concentrado con H₂O. La mezcla acuosa se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica y se evaporó. Se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice con cromatografía ultrarrápida (eluyente: PE/AcOEt 9/1).
20 Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 4.32 g de prod. int. 192a (29%).

b) Preparación del prod. int. 192



A una solución de prod. int. 192a (10 g; 50.7 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió NaBH_4 (2.88 g; 76.05 mmol) en porciones a t.a. Se evaporó el disolvente y se añadió agua. Se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica, se recogió, se secó y se evaporó. Rendimiento: 10.102 g de prod. int. 192 (95 %).

c) Preparación del prod. int. 193

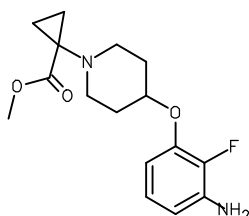


5

A una solución de prod. int. 192 (3.49 g; 17.5 mmol), 2-fluoro-3-hidroxinitrobenzoceno (2.5 g; 15.9 mmol) y PPh_3 (4.59 g; 17.5 mmol) en THF (60 ml) se le añadió DEAD (3.05 g; 17.5 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de N_2 . Después se calentó la mezcla hasta t.a. y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyentes: PE/AcOEt 5/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 4.2 g de prod. int. 193 (50.7 %).

10

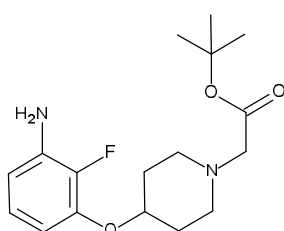
d) Preparación del prod. int. 202



Se disolvió prod. int. 193 (2.4 g; 4.97 mmol) en una mezcla de THF (20 ml), agua (10 ml) y MeOH (10 ml). Se añadieron Fe (2.38 g; 42.56 mmol) y NH_4Cl (2.28 g; 42.56 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo durante 2 h y después se filtró. Se añadieron salmuera y DCM al filtrado.

15

Se recogió la fase orgánica, se secó y se evaporó. Se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice con cromatografía ultrarrápida (eluyente: PE/AcOEt 3/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1.38 g de prod. int. 202 (88.3 %).

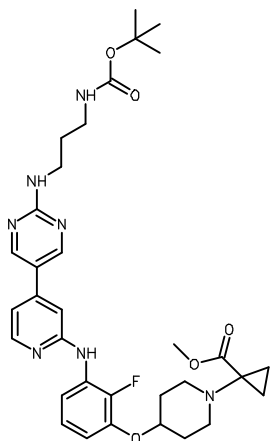


Se preparó prod. int. 212
reacción análogo al utilizado para el prod. int. 202.

20

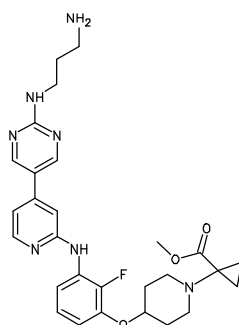
partiendo de prod. int. 197 de acuerdo con un protocolo de

e) Preparación del prod. int. 203



- 5 A una solución de prod. int. 202 (1.38g; 4.38 mmol) en tBuOH (100 ml) se le añadieron prod. int. 8 (1.77 mg; 4.38 mmol), K_2CO_3 (1.21 g; 0.439 mmol), X-phos (209.1 mg; 0.439 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (200.8 mg; 0.219 mmol) bajo atmósfera de N_2 . Se agitó la mezcla a 80 °C durante la noche. Se filtró la reacción y se evaporó. Se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice con cromatografía ultrarrápida (eluyente: PE/AcOEt 1/10). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1.7 g de prod. int. 203 (57.9 %).

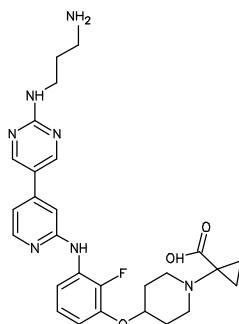
f) Preparación del prod. int. 204



Sal de TFA

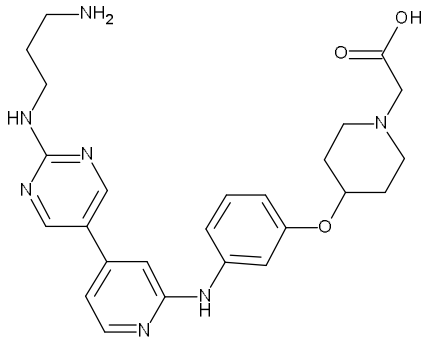
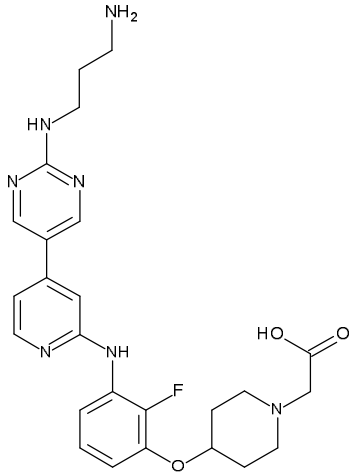
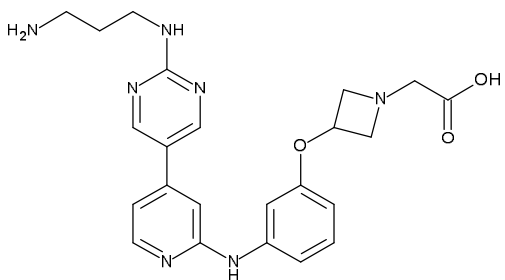
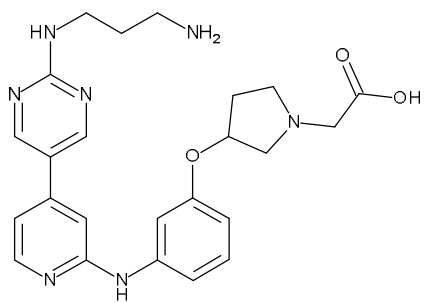
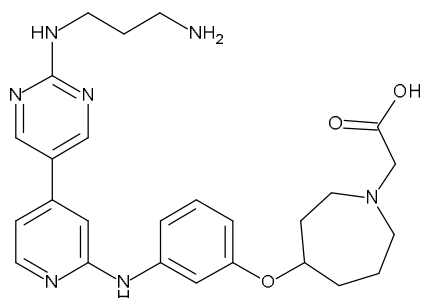
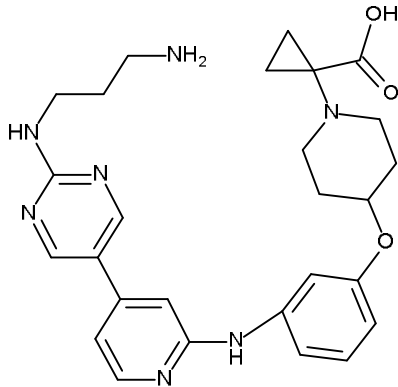
- 10 Se agitó prod. int. 203 (1.7 g; 2.54 mmol) en TFA al 25% en DCM (100 ml) a t.a. durante 2 h. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1.737 g de prod. int. 204.

g) Preparación del prod. int. 205



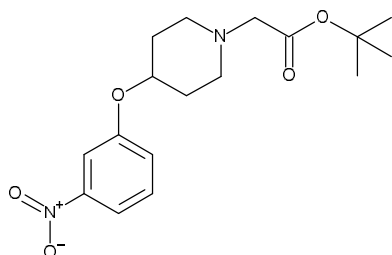
Sal de HCl

- 15 Se agitó prod. int. 204 (1.637 g) en HCl 6 N (50 ml) a 100 °C durante la noche. Se evaporó el disolvente y se utilizó el residuo (1.406 g) como tal en la siguiente etapa de reacción.
- Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para los prod. int. 202, prod. int. 203, prod. int. 204 y prod. int. 205.

 Sal de TFA Prod. int. 206 (partiendo de prod. int. 194; utilizado para el comp. 90)	 Sal de TFA Prod. int. 207 (partiendo de prod. int. 195; utilizado para el comp. 91)
 Sal de TFA Prod. int. 208 (partiendo de prod. int. 198; utilizado para el comp. 92)	 Sal de TFA Prod. int. 209 (partiendo de prod. int. 199; utilizado para el comp. 93)
 Sal de TFA Prod. int. 210 (partiendo de prod. int. 200; utilizado para el comp. 94)	 HCl Sal de Prod. int. 211 (partiendo de prod. int. 201; utilizado para el comp. 95)

Ejemplo A11b

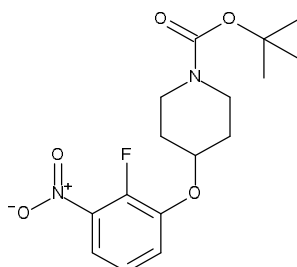
a) Preparación del prod. int. 194



- 5 Se disolvió clorhidrato de 4-(3-nitrofenoxi)-piperidina (1:1) (4.8 g; 18.55 mol) en ACN (150 ml). Se añadieron éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-bromo-acético (4 g; 20.5 mmol) y DIPEA (6 g; 46.51 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante toda la noche. La mezcla se concentró. Se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía (eluyente: PE/AcOEt 3/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron. Rendimiento: 5.2 g de prod. int. 194 (83.2 %).

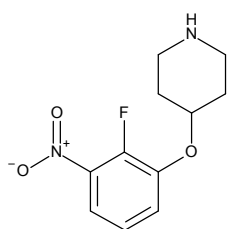
Ejemplo A11c

a) Preparación del prod. int. 195



- 10 A una solución de éster 1,1-dimetiletilico del ácido 4-hidroxi-1-piperidincarboxílico (3.52 g; 17.5 mmol), 2-fluoro-3-hidroxinitrobenzo (2.5 g; 15.9 mmol) y PPh₃ (4.59 g; 17.5 mmol) en THF (60 ml) se le añadió DEAD (3.049 g; 17.5 mmol) a 0 °C bajo N₂ atmósfera. Después se calentó la mezcla hasta t.a. y se agitó durante la noche. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice con cromatografía ultrarrápida (eluyente: PE/AcOEt 5/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 4.2 g de prod. int. 195 (52.8 %).

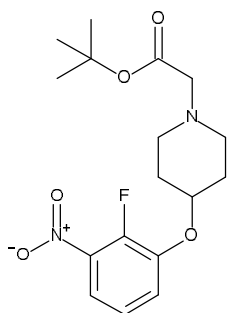
b) Preparación del prod. int. 196



Sal de HCl

- 20 Se agitó prod. int. 195 (4.2 g; 8.0 mmol) en HCl (50 ml) en dioxano a t.a. durante 2 h. Se evaporó el disolvente. Se añadió DCM y se separó el sólido por filtración, se lavó con DCM y se secó. Rendimiento: 2.31 g de prod. int. 196 (110 %).

c) Preparación del prod. int. 197



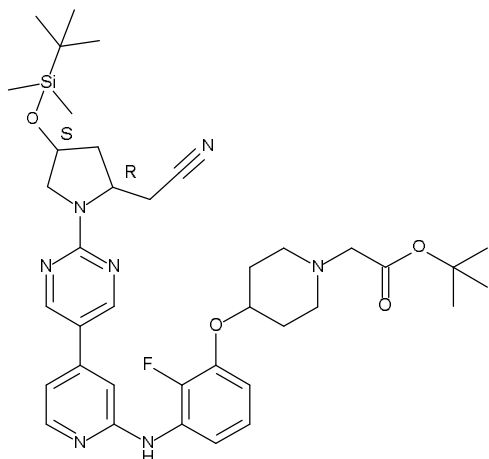
5 Se añadió éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-bromo-acético (3.284 g; 16.8 mmol) a la mezcla de prod. int. 196 (2.31 g; 7.93 mmol) y K_2CO_3 (3.49 g; 25.25 mmol) en ACN (100 ml) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y después se filtró. Se evaporó el filtrado a vacío. Se disolvió el residuo en agua y EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: PE/AcOEt 3/2). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1.8 g de prod. int. 197 (64.0 %).

Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para los prod. int. 195, prod. int. 196 y prod. int. 197.

Prod. int. 198 (partiendo de 3-nitrofenol y éster 1,1-dimetiletilico del ácido 3-hidroxi-1-azetidincarboxílico)	Prod. int. 199 (partiendo de 3-nitrofenol y éster 1,1-dimetiletilico del ácido 3-hidroxi-1-pirolidincarboxílico)
Prod. int. 200 (partiendo de 3-nitrofenol y éster 1,1-dimetiletilico del ácido hexahidro-4-hidroxi-1H-azepin-1-carboxílico)	Prod. int. 201 (partiendo de 3-nitrofenol y prod. int. 192)

10 Ejemplo A12a

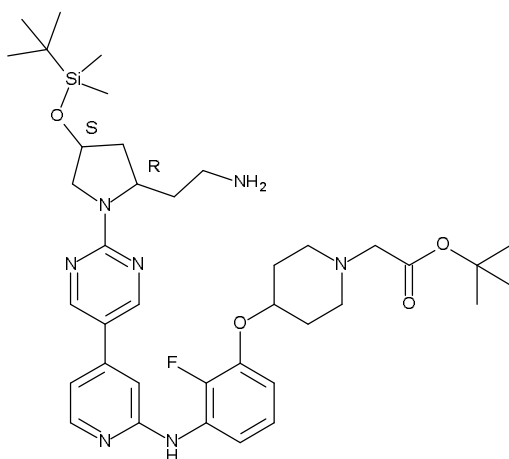
a) Preparación del prod. int. 213



5

A una solución de prod. int. 212 (1g; 2.93 mmol) en tBuOH (60 ml) se le añadieron prod. int. 140 (1.26 g; 2.93 mmol), K_2CO_3 (0.191 g; 0.586 mmol), X-phos (140 mg; 0.293 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (134 mg; 0.146 mmol) bajo atmósfera de N_2 . Se agitó la mezcla a 80 °C durante la noche y después se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice con cromatografía ultrarrápida (eluyente: PE/AcOEt 1/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0.68 g de prod. int. 213 (30.7 %).

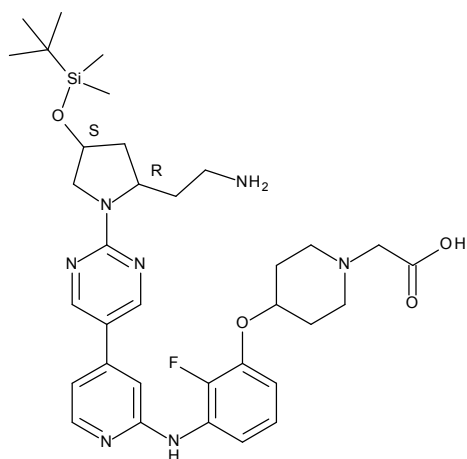
b) Preparación del prod. int. 214



10

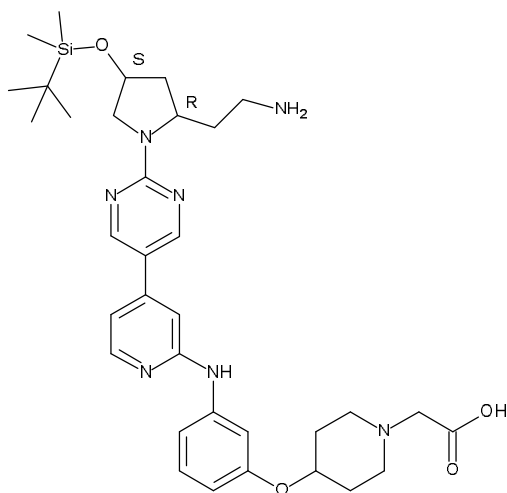
A una solución de prod. int. 213 (0.68 g; 0.9 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadieron NH_4OH (5 ml) y níquel de Raney (0.5 g) bajo atmósfera de H_2 . Se hidrogenó la mezcla a 50 °C durante la noche. El catalizador se separó mediante filtración y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 0.55 g de prod. int. 214 (76.2 %).

c) Preparación del prod. int. 215



Sal de TFA

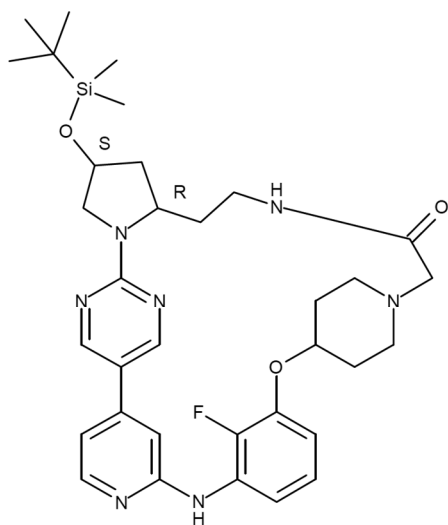
Se agitó prod. int. 214 (550 mg; 0.686 mmol) en TFA al 30% en DCM (30 ml) a t.a. durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción. Rendimiento: 0.507 g de prod. int. 215.



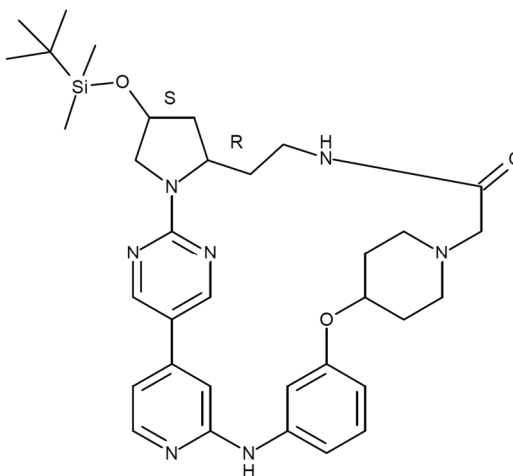
Se preparó prod. int. 216 (sal de TFA) partiendo del prod. int. 194 utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para los prod. int. 212, prod. int. 213, prod. int. 214 y prod. int. 215.

5

d) Preparación del prod. int. 215a y prod. int. 216a



prod. int. 215a

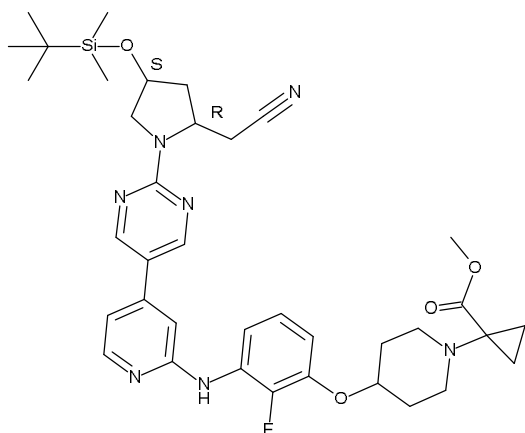


prod. int. 216a

Se prepararon prod. int. 215a y prod. int. 216a respectivamente a partir de prod. int. 215 y prod. int. 216 siguiendo un protocolo de reacción análogo a lo descrito para el compuesto 89 (B5).

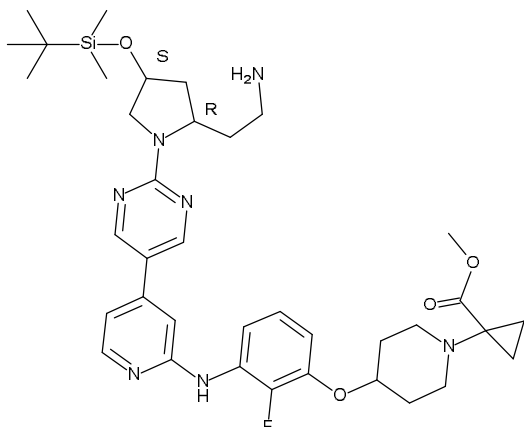
Ejemplo A12b

5 a) Preparación del prod. int. 217



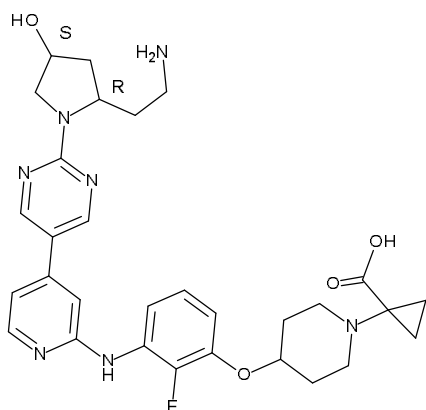
10 A una solución de prod. int. 202 (1.4g; 4.22 mmol) en dioxano (70 ml) se le añadieron prod. int. 140 (1.82 g; 4.22 mmol), Cs_2CO_3 (2.75 g; 8.446 mmol), S-phos (86.68 mg; 0.211mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (96.67 mg; 0.106 mmol) bajo atmósfera de N_2 . Se sometió la mezcla a reflujo durante 3 h. Se filtró la reacción y se evaporó. Se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice con cromatografía ultrarrápida (eluyente: PE/AcOEt 3/2). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1.8 g de prod. int. 217 (59.8 %).

b) Preparación del prod. int. 218



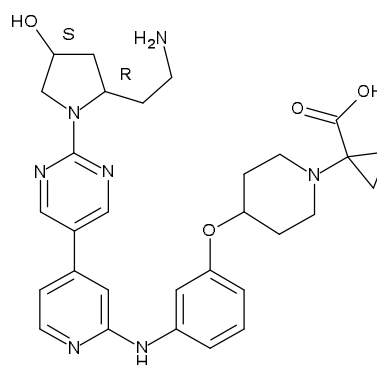
A una solución de prod. int. 217 (1.8 g; 2.53 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadieron NH_4OH (9 ml) y níquel de Raney (1 g) bajo atmósfera de H_2 . Se hidrogenó la mezcla a 50 °C durante la noche. El catalizador se separó mediante filtración y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 1.78 g de prod. int. 218 (95 %).

5 c) Preparación del prod. int. 219



Sal de HCl

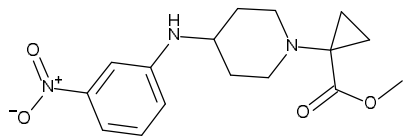
Se agitó prod. int. 218 (1.783 g; 2.4 mmol) en HCl 6 N (70 ml) a 100 °C durante la noche. Se evaporó el disolvente y se utilizó el residuo como tal en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 1.556 g de prod. int. 219 (utilizado para el comp. 96).



- 10 Se preparó prod. int. 220 (sal de HCl) (utilizado para el comp. 97) partiendo
del prod. int. 201 utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para los prod. int. 202,
prod. int. 217, prod. int. 218 y prod. int. 219.

Ejemplo A13a

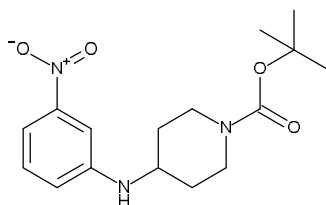
a) Preparación del prod. int. 221



A una solución de prod. int. 192a (3 g; 15 mmol), y 3-nitro-anilina (1.73 g; 12.55mmol) en DCE (60 ml) se le añadió ácido acético (1.055 g; 17.6 mmol), y se agitó la solución durante 1 h. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3.457 g; 16.31 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante la noche. Después se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción dos veces con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM / EtOAc 20/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2.2 g de prod. int. 221 (54%).

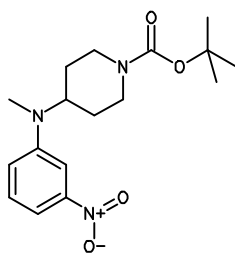
Ejemplo A13b

a) Preparación del prod. int. 222



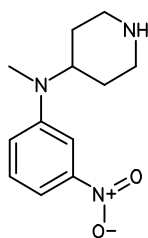
Se añadió ácido acético (4.32 g; 72 mmol) a una solución de 3-nitroanilina (5.53 g; 40 mmol), éster 1,1-dimetiletilico del ácido 4-oxo-1-piperidincarboxílico (9.56 g; 48 mmol) en DCM (50 ml) y se continuó la agitación durante 30 min. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (10.17 g; 48 mmol) y se continuó la agitación durante 16 h. Después se añadió agua y se extrajo la mezcla 2 veces con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó este producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: PE/AcOEt 2/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 12.87 g de prod. int. 222 (100%).

b) Preparación del prod. int. 223



A una solución de prod. int. 222 (8 g; 24.893 mmol) en DMF (240 ml) a 0 °C bajo atmósfera de gas N₂ se le añadió NaH al 60% (5 g), y se agitó la mezcla durante 1 h a t.a. Después se añadió CH₃I (19.4 g; 136.68 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a t.a. Se descompuso la mezcla con agua, y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica mediante agua, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó a vacío para dar el producto intermedio en bruto. Rendimiento: 8.35 g de prod. int. 223 (100 %).

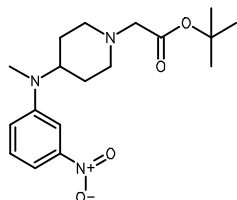
c) Preparación del prod. int. 224



Sal de HCl

Se agitó una mezcla de prod. int. 223 (8.35 g; 24.896 mmol) y MeOH/HCl (150 ml) en DCM (150 ml) durante la noche a t.a. Se evaporó la mezcla a vacío. Se utilizó este producto intermedio en bruto directamente para la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 7.67 g de prod. int. 224.

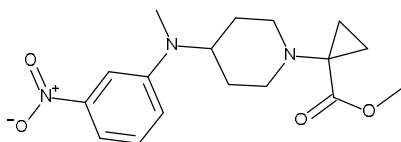
d) Preparación del prod. int. 225



Se agitó la mezcla de prod. int. 224 (7.67 g), éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-bromo-acético (7.28 g; 37.33 mmol) y K_2CO_3 (17.19 g; 124.43 mmol) en ACN (200 ml) durante la noche a t.a. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado a vacío para dar el producto intermedio en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/AcOEt 1/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 7.5 g de prod. int. 225.

Ejemplo A13c

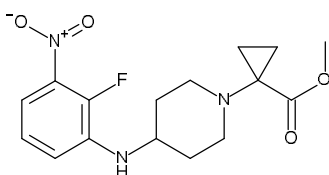
a) Preparación del prod. int. 226



A una solución de prod. int. 221 (0.65 g; 2.035 mmol) en DMF (30 ml) a 0 °C bajo atmósfera de gas N_2 se le añadió NaH al 60% (0.407g; 10.175 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h a t.a. Después se añadió CH_3I (1.44 g; 10.175 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a t.a. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica mediante agua, salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó a vacío para dar el producto intermedio en bruto que se utilizó como tal en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 0.692 g de prod. int. 226 (100 %).

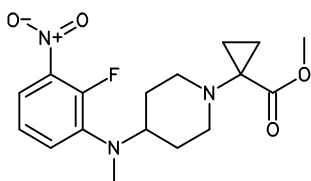
Ejemplo A13d

a) Preparación del prod. int. 227



Se agitó una mezcla de 2-fluoro-3-nitroanilina (5 g; 32 mmol), prod. int. 192a (6.3 g; 32 mmol) y ácido acético (2.885 g; 48 mmol) en DCE (50 ml) durante 1 h a t.a. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (10.1 g; 48 mmol). Se agitó la mezcla resultante a t.a. durante la noche. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con DCM. Se recogió la fase orgánica, se secó y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/AcOEt 3/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 3 g de prod. int. 227.

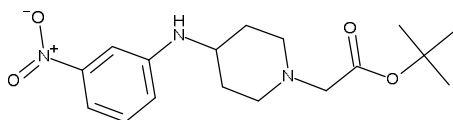
b) Preparación del prod. int. 228



- 5 A la solución de prod. int. 227 (2.4 g; 7.11 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadieron formaldehído (1.73 g; 21.34 mmol), cianoborohidruro de sodio (3.14 g; 50 mmol) y ácido acético (1.58 g; 26.32 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante toda la noche. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM y NaCl sat. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/AcOEt 5/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2 g de prod. int. 228.

Ejemplo A13e

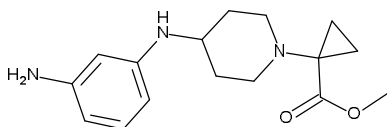
a) Preparación del prod. int. 229



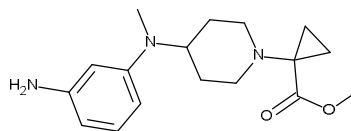
- 10 Se disolvió 3-nitro-anilina (5.0 g; 36.2 mmol) en DCE (75 ml). Se añadieron 4-oxopiperidin-1-acetato de terc-butilo (15.4 g; 72.4 mmol) y ácido acético (4.3 g; 72.4 mmol). Se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h, después se añadió acetoxiborohidruro de sodio (15.3 g; 72.4 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a t.a. durante toda la noche. Se lavó la mezcla con agua, salmuera, se secó, y se concentró para dar 3.0 g de prod. int. 229 (69.5%).

Ejemplo A14a

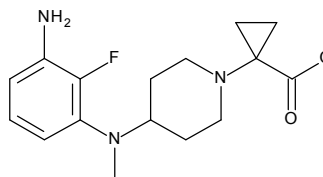
a) Preparación del prod. int. 230



- 15 A una solución de prod. int. 221 (0.67 g; 2.098 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió Pt/C (0.3 g) bajo atmósfera de H₂. Se agitó la reacción durante la noche, después se filtró y se evaporó. Rendimiento: 0.57 g de prod. int. 230 (93 %).

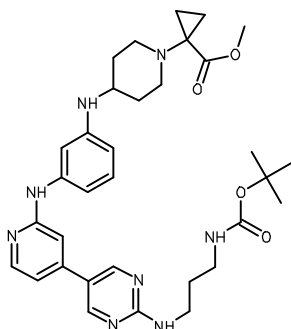


- 20 Se preparó prod. int. 226b (utilizado para el prod. int. 237) de acuerdo con un protocolo de reacción análogo, pero se utilizó prod. int. 226 como material de partida.



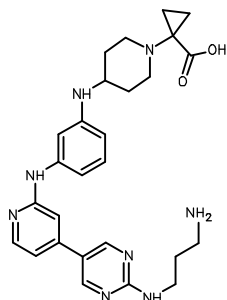
- Se preparó prod. int. 228b (utilizado para el prod. int. 240) de acuerdo con un protocolo de reacción análogo, pero se utilizó prod. int. 228 como material de partida.

b) Preparación del prod. int. 231



- 5 A una solución de prod. int. 230 (570 mg; 1.97 mmol) en dioxano (50 ml) se le añadieron prod. int. 8 (788.5 mg; 2.167 mmol), Cs_2CO_3 (1.28 g; 3.93 mmol), S-phos (40.4 mg; 0.0985 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45.099 mg; 0.0493 mmol) bajo atmósfera de N_2 . Se sometió la mezcla a reflujo durante 3 h. Se añadió EtOAc y se filtró la mezcla. El filtrado se evaporó. Se purificó el producto intermedio en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc 1/9). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0.59 g de prod. int. 231 (43 %).

c) Preparación del prod. int. 232

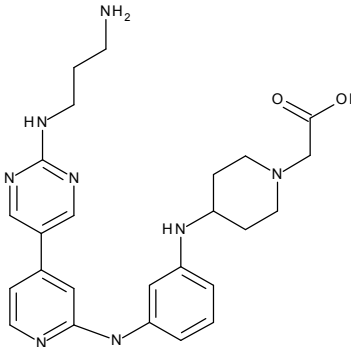
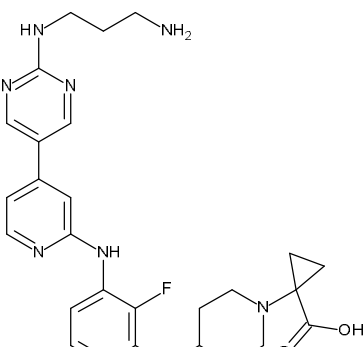


Sal de HCl

- 10 Se agitó prod. int. 231 (0.59 g; 0.861 mmol) en HCl en dioxano (30 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el disolvente. Se disolvió el residuo en HCl acuoso 6 N (50 ml) y se sometió a reflujo durante la noche. Se evaporó la mezcla y se utilizó el prod. int. en bruto 232 (0.52 g) como tal en la siguiente etapa de reacción.

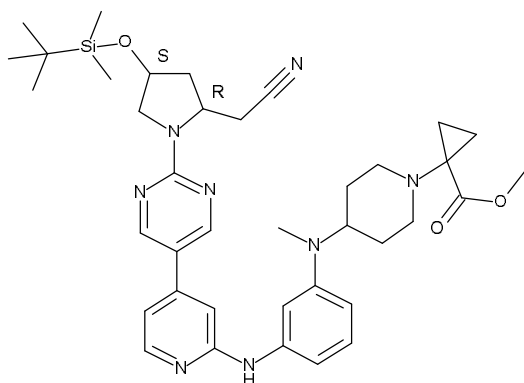
Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para los prod. int. 230, prod. int. 231 y prod. int. 232.

Sal de TFA Prod. int. 233 (partiendo de prod. int. 225; utilizado para el comp. 101)	Sal de HCl Prod. int. 234 (partiendo de prod. int. 226; utilizado para el comp. 102)
--	--

 Sal de TFA Prod. int. 236 (partiendo de prod. int. 229; utilizado para el comp. 106)	 HCl Prod. int. 235 (partiendo de prod. int. 228; utilizado para el comp. 103)
--	--

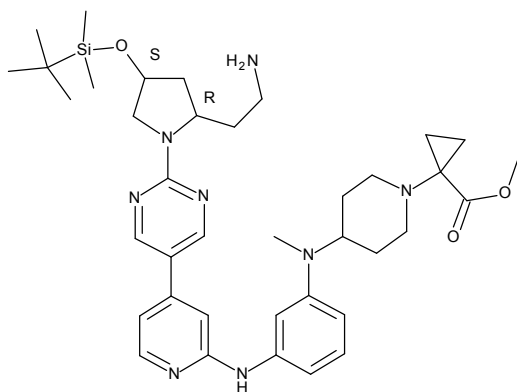
Ejemplo A14b

a) Preparación del prod. int. 237



5 A una solución de prod. int. 140 (0.875 g; 2.035 mmol) en dioxano (40 ml) se le añadieron prod. int. 226b (0.65 g; 2.035 mmol), Cs_2CO_3 (1.33 g; 4.07 mmol), S-phos (0.0423 g; 0.102 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.047 g; 0.051 mmol) bajo atmósfera de N_2 . Se calentó la mezcla a reflujo durante 3 h. Se filtró la reacción y se evaporó. Se purificó el producto intermedio en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: PE/AcOEt 3/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0.6 g de prod. int. 237 (41 %).

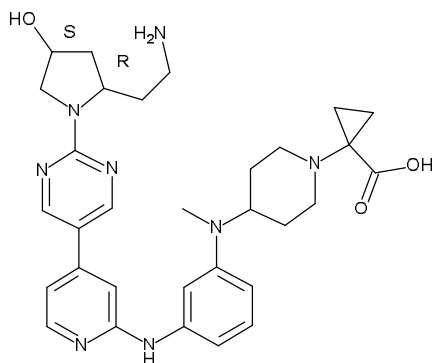
b) Preparación del prod. int. 238



10

A una solución de prod. int. 237 (0.6 g; 0.85 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadieron NH_4OH (3 ml) y níquel de Raney (0.5 g) bajo atmósfera de H_2 . Se hidrogenó la mezcla a 50 °C durante la noche. El catalizador se separó mediante filtración y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 0.597 g de prod. int. 238 (100 %).

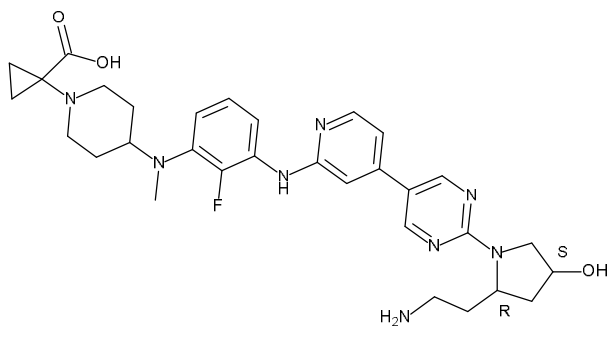
c) Preparación del prod. int. 239



Sal de HCl

Se agitó una solución de prod. int. 238 (597 mg; 0.85 mmol) en HCl 6 N (50 ml) a 100 °C durante la noche. Se evaporó el disolvente y se utilizó el residuo directamente para la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 0.529 g de prod. int. 239 (utilizado para el comp. 104).

5



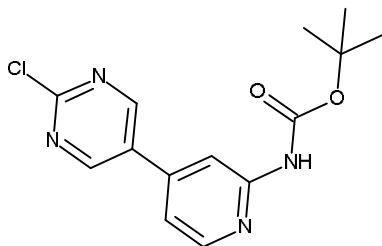
sal

Se preparó prod. int. 240 (utilizado para el comp. 105) de HCl

utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para los prod. int. 237, prod. int. 238 y prod. int. 239, partiendo de prod. int. 228b.

10 Ejemplo A15

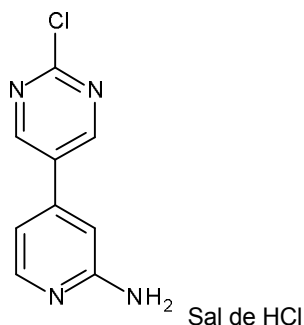
a) Preparación del prod. int. 176



A una solución de éster 1,1-dimetiletilico del ácido N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]-carbámico (34 g; 90.258 mmol) en dioxano (200 ml) se le añadió 2-cloro-5-bromopirimidina (9.699 g; 50.143 mmol). Se añadieron PdCl₂(dppf) (1.101 g; 1.504 mmol) y 20 ml de Na₂CO₃ ac. 2 M bajo atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 3 h. Se filtró la mezcla y se evaporó. Se añadió DCM y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y se secó. Se filtró la solución y se evaporó. Se agitó el residuo en terc-butil metil éter y se separó el sólido por filtración y se secó. Rendimiento: 11 g de prod. int. 176 (60.7 %).

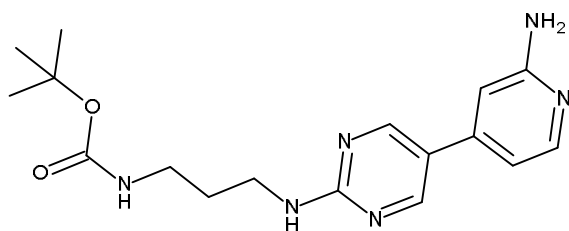
15

b) Preparación del prod. int. 177



Se agitó prod. int. 176 (11g; 30.481 mmol) en HCl en dioxano (100 ml) a t.a. durante 2 h. Se separó el sólido por filtración, se lavó con DCM y se secó. Rendimiento: 6.2 g de prod. int. 177.

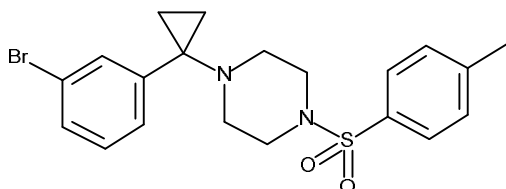
c) Preparación del prod. int. 178



Se agitó una mezcla de prod. int. 177 (20 g) y éster terc-butilico del ácido N-(3-aminopropil)carbámico (20.238 g; 116.147 mmol) en ACN (200 ml) a 80 °C durante 18 h. Se extinguió la reacción mediante la adición de agua. Se extrajo el producto 3 veces a partir de la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporaron los disolventes del filtrado. El residuo se purificó en DIPE. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con DIPE y se secó a vacío a 50 °C. Rendimiento: 20.93 g de prod. int. 178.

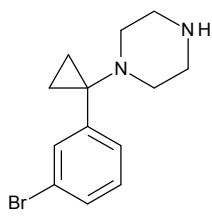
Ejemplo A16

a) Preparación del prod. int. 179



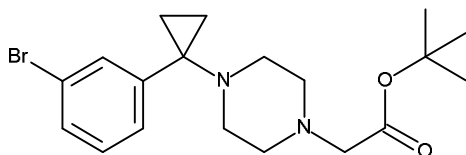
Se agitó una mezcla de clorhidrato de 1-(3-bromofenil)-ciclopropanamina (1:1) (2.5 g; 10.058 mmol) y N,N-bis(2-cloroetil)-p-toluensulfonamida (3.277 g; 11.064 mmol) en DIPEA (10 ml) a 120 °C durante 20 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a. y se disolvió en DCM. Se lavó esta fase orgánica dos veces con agua y una vez con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporaron los disolventes. Se disolvió el residuo en DCM y se purificó sobre una columna de SiO₂, tipo Grace Reveleris SRC, 120 g, Si 40, con un sistema de purificación Armen Spot II Ultimate utilizando heptanos, DCM y MeOH como eluyentes en un gradiente partiendo del 50% de heptanos y el 50% de DCM yendo al 100% de DCM y terminando con el 5% de MeOH y el 95% de DCM. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron los disolventes proporcionando 2.31 g de prod. int. 179 (52.75%).

b) Preparación del prod. int. 180



Se agitó una mezcla de prod. int. 179 (1.9 g; 4.364 mmol) y HBr al 33% en AcOH (25 ml) a 80 °C durante 3 h. Se evaporaron los disolventes. El residuo se purificó en DIPE. Se separó el precipitado por filtración, se lavó 3 veces con DIPE y después se secó al aire proporcionando 2.021 g de prod. int. 180.

c) Preparación del prod. int. 181



5

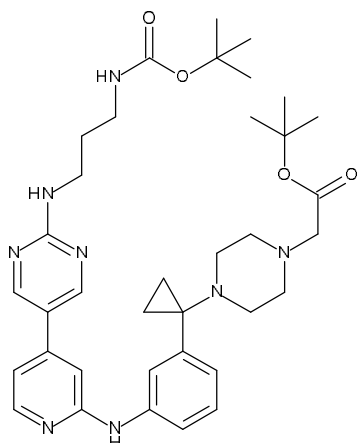
Se agitó una mezcla de prod. int. 180 (1.33 g), bromoacetato de terc-butilo (0.618 ml; 4.188 mmol) y Et₃N (1.94 ml; 13.96 mmol) en DCM (15 ml) a t.a. durante 1 h. Se extinguió la reacción mediante la adición de agua. Se extrajo el producto 3 veces a partir de la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporaron los disolventes del filtrado proporcionando 1.35 g de prod. int. 181.

- 10 Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para los prod. int. 179, prod. int. 180 y prod. int. 181.

Prod. int. 182 (partiendo de 2-(3-bromofenil)propan-2-amina y N,N-bis(2-cloroetil)-p-toluensulfonamida)	Prod. int. 183 (partiendo de (S)-3-bromo-alfa-metilbencilamina y N,N-bis(2-cloroetil)-p-toluensulfonamida)
Prod. int. 184 (partiendo de (R)-3-bromo-alfa-metilbencilamina y N,N-bis(2-cloroetil)-p-toluensulfonamida)	

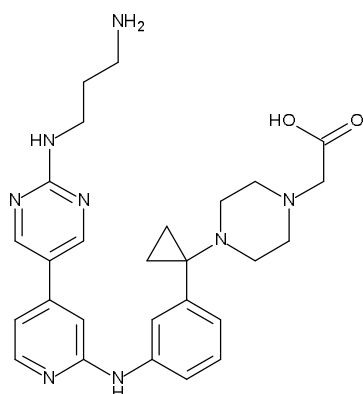
Ejemplo A17

a) Preparación del prod. int. 185



Se purgó una mezcla de prod. int. 181 (1.35 g; 3.415 mmol), prod. int. 178 (1.278 g; 3.415 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo (0.28 g; 0.683 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0.313 g; 0.341 mmol) y carbonato de cesio (4.45 g; 13.659 mmol) en dioxano (15 ml) con gas N₂. Tras 15 minutos se cerró el vial y se agitó y se calentó a 100°C durante 18 h. Se evaporaron los disolventes. Se añadieron DCM y agua. Se extrajo el producto 3 veces a partir de la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporaron los disolventes del filtrado. Se disolvió el residuo en DCM y se purificó sobre una columna de SiO₂, tipo Grace Reveleris SRC, 12 g, Si 40, con un sistema de purificación Armen Spot II Ultimate utilizando DCM y MeOH como eluyentes en un gradiente partiendo del 100% de DCM y terminando con el 5% de MeOH y el 95% de DCM. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron los disolventes proporcionando prod. int. 185 (0.668 g; 26.425%).

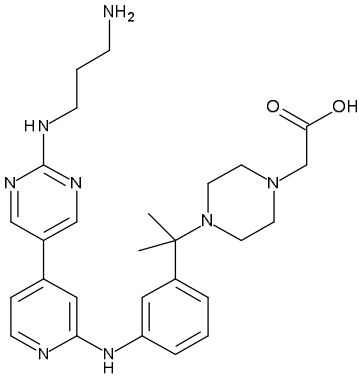
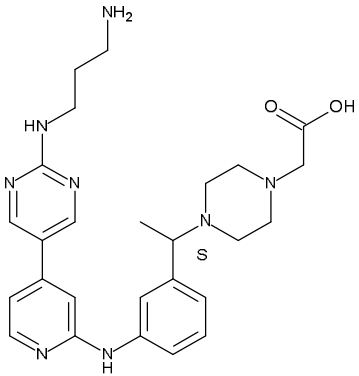
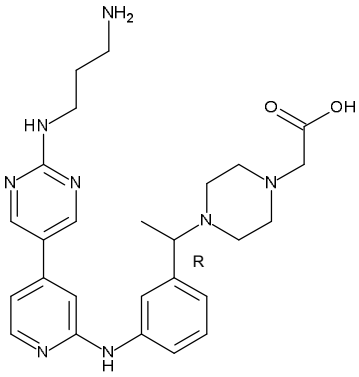
b) Preparación del prod. int. 186

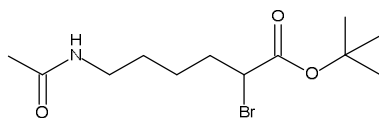


Sal de HCl

Se añadió HCl (4 M en dioxano) (2.256 ml) a una solución con agitación de prod. int. 185 (0.668 g; 0.902 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 2 h. Se evaporaron los disolventes. El residuo se purificó en DIPE. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con DIPE y después se disolvió en MeOH. Se evaporaron los disolventes proporcionando prod. int. 186 (0.534 g).

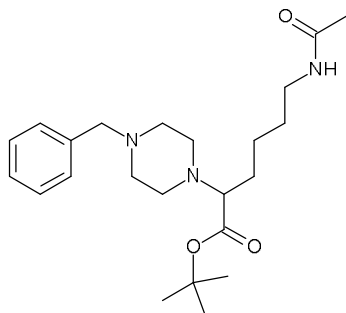
Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para los prod. int. 185 y prod. int. 186.

 Sal de HCl Prod. int. 187 (partiendo de prod. int. 182; utilizado para el comp. 74)	 Sal de HCl Prod. int. 188 (partiendo de prod. int. 183; utilizado para el comp. 75)
 Sal de HCl Prod. int. 189 (partiendo de prod. int. 184; utilizado para el comp. 76)	

Ejemplo A18aa) Preparación del prod. int. 241

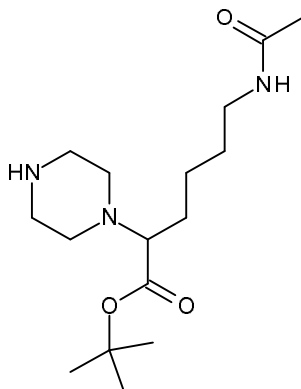
5

Se agitó una solución de ácido 6-(acetilamino)-2-bromo-hexanoico (9.5 g; 37.7 mmol) y HClO_4 (1.5 ml) en éster 1,1-dimetilético del ácido acético (400 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con una solución sat. de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó a vacío para dar 5.5 g de prod. int. 241 como producto en bruto (37.9%).

b) Preparación del prod. int. 242

- 5 Se agitó una mezcla de prod. int. 241 (5.5 g; 17.85 mmol), 1-(fenilmetil)-piperazina (3.145 g) y K_2CO_3 (7.4 g; 53.5 mmol) en ACN (200 ml) durante la noche a t.a. Se filtró la mezcla, y se evaporó el filtrado. Se purificó este producto intermedio en bruto mediante HPLC (condición de HPLC: columna de base: gemini, velocidad de flujo: 80 ml/min, fase móvil B: ACN, gradiente: del 24-54% (% de B) desde 0-9 min). Se recogió la fracción deseada, se evaporó y se basificó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se filtró el precipitado para dar 1.5 g de prod. int. 242 (20.8%).

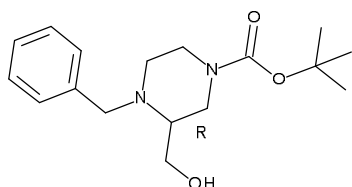
c) Preparación del prod. int. 243



- 10 Se hidrogenó una mezcla de prod. int. 242 (2.4 g; 5.947 mmol) en MeOH (100 ml) a 20 °C bajo una atmósfera de gas H_2 (50 psi) con Pd/C (1.5 g) como catalizador. Tras la captación de 1 eq. de gas H_2 , se separó el sólido por filtración y se evaporó el filtrado para dar 1.74 g de prod. int. 243 (93.3%) que se utilizó directamente para la siguiente etapa de reacción.

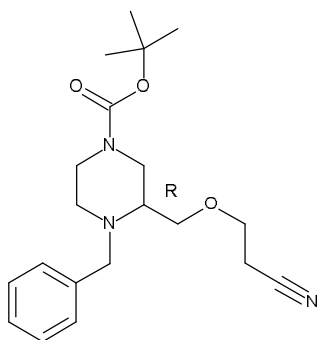
Ejemplo A18b

a) Preparación del prod. int. 244



- 15 Se agitó una mezcla de éster 1,1-dimetiletilico del ácido (3R)-3-(hidroximetil)-1-piperazincarboxílico (3g; 13.87 mmol), benzaldehído (1.77 g; 16.65 mmol) y ácido acético (1.3 g; 20.8 mmol) en DCE (20 ml) durante 1 h a t.a. Se añadió acetoxiborohidruro de sodio (3.52 g; 16.65 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se recogió la fase orgánica, se secó y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc 3/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 3 g de prod. int. 244 (70.6%).
- 20

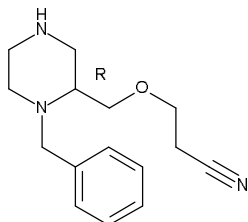
b) Preparación del prod. int. 245



- 25 Se añadió prod. int. 244 (3 g; 9.8 mmol) a una mezcla de acrilonitrilo (2.6 g; 49 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (400 mg) en NaOH acuso al 40% (30 ml) y tolueno (10 ml) a t.a. La mezcla resultante se agitó a temperatura

ambiente durante toda la noche. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se recogió la fase orgánica, se secó y se evaporó a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/AcOEt 3/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 3 g de prod. int. 245 (85 %).

c) Preparación del prod. int. 246

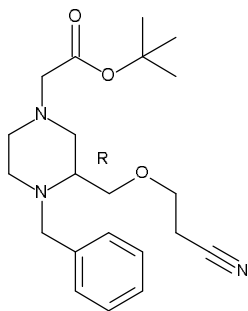


5

Sal de HCl

Se agitó la mezcla de prod. int. 245 (3 g; 8.346 mmol) en HCl/dioxano (20 ml) a t.a. durante 4 h. Se eliminó el disolvente a vacío, proporcionando 2.77 g de prod. int. 246 que se utilizó directamente para la siguiente etapa de reacción.

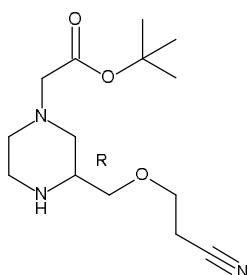
d) Preparación del prod. int. 247



10

Se añadió éster 1,1-dimetileílico del ácido 2-bromo-acético (1.95 g; 10 mmol) a la mezcla de prod. int. 246 (2.756 g) y K_2CO_3 (3.44 g; 25 mmol) en ACN(50 ml). Se agitó la mezcla resultante a t.a. durante la noche. Se filtró el sólido y se evaporó el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/AcOEt 3/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente produciendo 1.8 g de prod. int. 247.

e) Preparación del prod. int. 248



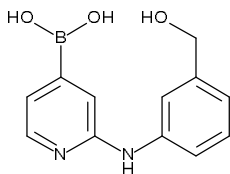
15

20

A una solución de prod. int. 247 (1.8 g; 4.8 mmol) en DCE (100 ml) se le añadió éster 1-cloroetilico del ácido clorometanoico (1.373 g; 9.6 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo durante la noche y después se concentró. Se disolvió el residuo en MeOH y se sometió a reflujo durante 1 h. Se eliminó el disolvente y se llevó el residuo a una solución acuosa sat. de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó a vacío. Se obtuvieron 1.16 g de prod. int. 248 en bruto que se utilizaron directamente para la siguiente etapa de reacción.

Ejemplo A19

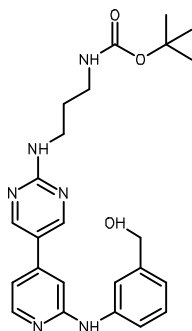
a) Preparación del prod. int. 249



- 5 Se agitó una mezcla de ácido 2-fluoro-4-borónico (15 g; 106.5 mmol), alcohol 3-aminobencílico (14.4 g; 117 mmol) y HCl 4 N en dioxano (26.6 ml) en dioxano (100 ml) y agua (20 ml) a 100 °C durante 64 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió lentamente NaHCO₃ (18 g). Después se concentró el disolvente a presión reducida hasta un volumen de 50 ml. Se trató el residuo con H₂O (300 mL) y EtOAc (200 ml). Se separaron por filtración los sólidos que no se disolvieron en H₂O y EtOAc. Se lavaron los sólidos con DIPE y se secaron a vacío.

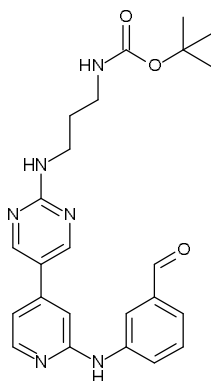
Rendimiento: 17.9 g de prod. int. 249.

b) Preparación del prod. int. 250



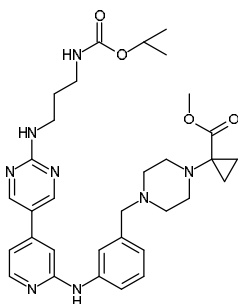
- 10 Se purgó una mezcla de prod. int. 249 (1 g; 4.097 mmol), prod. int. 1 (1.493 g; 4.507 mmol), PdCl₂(dppf) (0.3g; 0.41 mmol) y Na₂CO₃ (1.303 g; 12.292 mmol) en agua (3.8 ml) y 1,4-dioxano (38 ml) con gas N₂ durante 15 min. Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 2 h y después se enfrió hasta t.a. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua. Se agitó la mezcla durante 20 min y después se separó el precipitado por filtración, se lavó con agua y después se secó al aire. Se disolvió el precipitado en una mezcla de DCM/MeOH y después se evaporaron los disolventes. Rendimiento: 1.84 g de prod. int. 250 (99.7 %).
- 15

c) Preparación del prod. int. 251



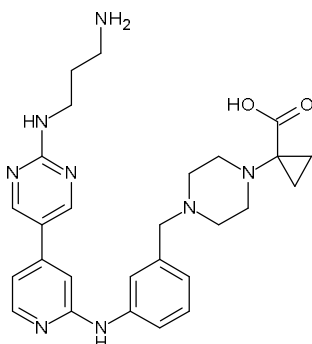
- 20 Se añadió MnO₂ (1.78 g; 20.4 mmol) en porciones a una solución de prod. int. 250 (0.46 g; 1 mmol) en EtOAc (40 ml) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 1 día. Se filtró la mezcla sobre un lecho de Dicalite®. Se lavó el residuo 5 veces con EtOAc. Se evaporaron los disolventes del filtrado proporcionando 0.56 g de prod. int. 251.

d) Preparación del prod. int. 252



Se añadió acetoxiborohidruro de sodio (0.794 g; 3.746 mmol) en porciones a una mezcla con agitación de prod. int. 251 (0.56 g; 1.249 mmol) y éster metílico del ácido 1-(1-piperazinil)-ciclopropanocarboxílico (0.318 g; 1.498 mmol) en DCM (5.6 ml) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se extinguió la reacción mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl . Se añadió agua y se extrajo la mezcla dos veces con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporaron los disolventes. Se disolvió el residuo en DCM y se purificó sobre una columna de SiO_2 , tipo Grace Reveleris SRC, 12 g, Si 40, con un sistema de purificación Armen Spot II Ultimate utilizando DCM y MeOH como eluyentes en un gradiente partiendo desde el 100% de DCM hasta el 5% de MeOH y el 95% de DCM. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron los disolventes proporcionando 0.29 g de prod. int. 252.

e) Preparación del prod. int. 253



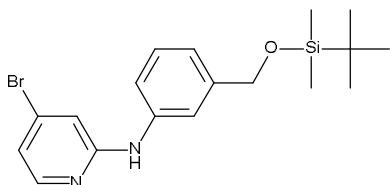
Sal de HCl

Se añadió HCl (4 M en dioxano) (3.385 ml) a una solución con agitación de prod. int. 252 (0.29g; 0.451 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 20 h. Se evaporaron los disolventes. Se añadió HCl (al 37% en H_2O) (8 ml) al residuo y se agitó la mezcla a 80°C durante 18 h. Se evaporaron los disolventes proporcionando 337 mg de prod. int. 253.

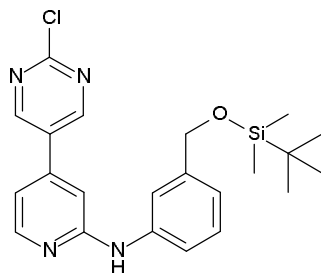
Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla a partir del prod. int. 251 utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para los prod. int. 252 y prod. int. 253.

Sal de TFA Prod. int. 254 (partiendo de prod. int. 251 y prod. int. 243; utilizado para el comp. 108)	Sal de TFA Prod. int. 255 (partiendo de prod. int. 251 y prod. int. 243)
---	--

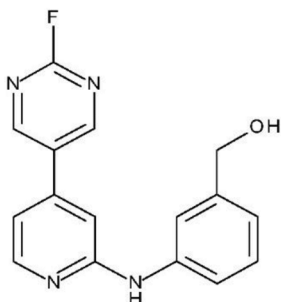
	int. 248; utilizado para el comp. 111)
--	--

Ejemplo A20a) Preparación del prod. int. 256

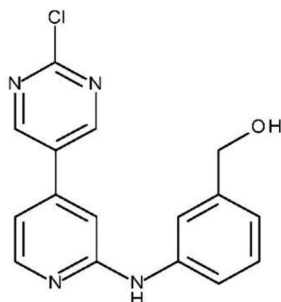
- 5 Se cargó un matraz con 2-amino-4-bromopiridina (19.1 g; 110.5 mmol), 1-[[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]-3-yodo-benceno (38.5 g; 110.5 mmol), Cs_2CO_3 (126.0 g; 386.8 mmol), dioxano (545 ml) y THF(90 ml). Bajo una atmósfera de gas N_2 se añadieron Xantphos (3.84 g; 6.63 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.24 g; 5.53 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 90 °C durante 3 h. Se filtró la mezcla. Se evaporó el filtrado a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 15/1 de DCM/MeOH). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 34 g de prod. int. 256 (78 %).

10 b) Preparación del prod. int. 257

- 15 Se cargó un matraz con prod. int. 256 (32.0 g; 81 mmol), ácido 2-cloropirimidina-5-borónico (15.4 g; 97 mmol), Na_2CO_3 (2 M, acuoso) y dioxano (c.s.). Se añadió bis[tris(1,1-dimethylethyl)fosfina]-paladio (2.1 g; 4.1 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó la mezcla a 100 °C durante 2 h. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se evaporó la fase orgánica a vacío para dar el producto intermedio en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 20/1 de DCM/MeOH). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 32 g de prod. int. 257 (92%).

c) Preparación del prod. int. 258 y prod. int. 258a

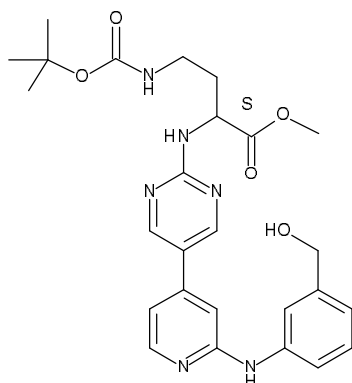
Prod. int. 258



Prod. int. 258a

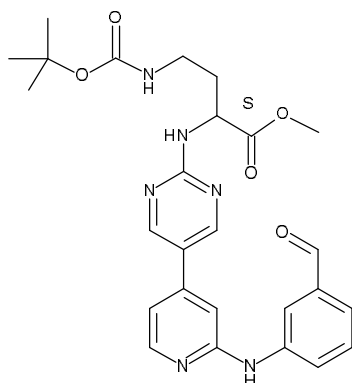
- 20 Se agitó la mezcla de prod. int. 257 (32.0 g; 75 mmol) y TBAF (29.5 g; 113 mmol) en THF (400 ml) durante la noche. Se evaporó la fase orgánica a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC (condición de HPLC: Columna: YMC PACK QDS-AQ 150*30 mm, 5 μm , velocidad de flujo: 50 ml/min, fase móvil A: agua purificada (que contenía TFA al 0.075%), fase móvil B: ACN, gradiente: del 24-54%(% de B) desde 0-9 min. Se recogieron dos fracciones de producto diferentes, se evaporaron a vacío y se volvieron alcalinas con una solución saturada de NaHCO_3 (acuosa).
- 25 Se filtraron las mezclas y se evaporaron. Rendimiento: 9.5 g de prod. int. 258a (41%) y 2.7 g de prod. int. 258 (12%).

d) Preparación del prod. int. 259



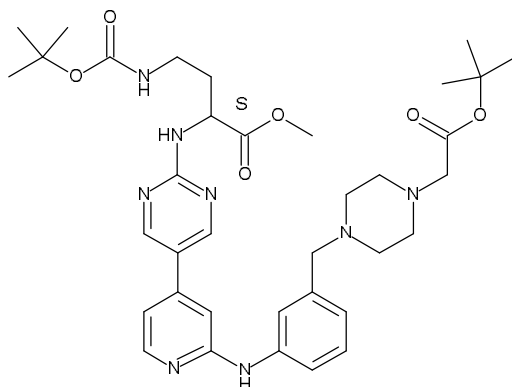
- 5 Se agitó la mezcla de prod. int. 258 (1.5 g; 5.06 mmol), éster metílico del ácido (2S)-2-amino-4-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-amino]-butanoico, clorhidrato (1:1) (1.35 g; 5.06 mmol) y DIPEA (5 ml) en NMP (30 ml) a temperatura ambiente durante 24 h. Se vertió la mezcla resultante en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 95/5). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1.9 g de prod. int. 259 (74 %).

e) Preparación del prod. int. 260

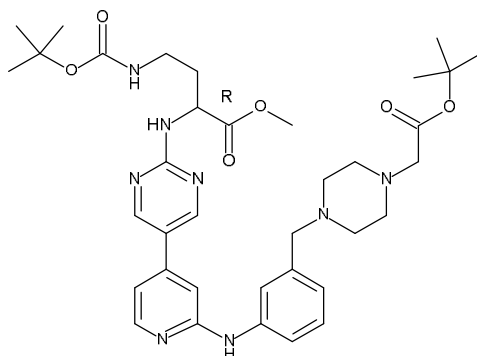


- 10 Se agitó la mezcla de prod. int. 259 (1.9 g; 3.74 mmol) y MnO₂ (3.25 g; 37.4 mmol) en DCM (30 ml) a t.a. durante la noche. Se separó el MnO₂ por filtración sobre Celite®. Se evaporó el filtrado a vacío, proporcionando 1.6 g de prod. int. 260 (84.4%).

f) Preparación del prod. int. 261



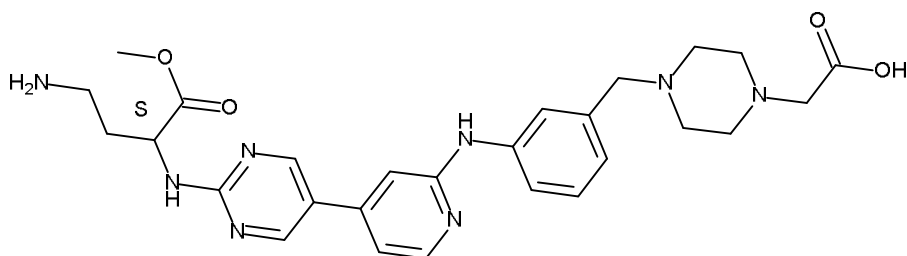
- 15 Se agitó la mezcla de éster 1,1-dimetiletilico del ácido 1-piperazinacético (0.76 g; 3.79 mmol), prod. int. 260 (1.6 g; 3.16 mmol) y CH₃COOH (0.28 g; 4.74 mmol) en DCE durante 1 h a t.a. Se añadió NaBH(OAc)₃ (0.80 g; 3.79 mmol). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche. Se vertió la mezcla resultante sobre agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ ac. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: el 100% de EtOAc). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1.3 g de prod. int. (59%).
- 20



Se preparó prod. int. 262 utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para los prod. int. 259, prod. int. 260 y prod. int. 261, partiendo de prod. int. 258 y éster metílico del ácido (2*R*)-2-amino-4-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-butanoico, clorhidrato (1:1).

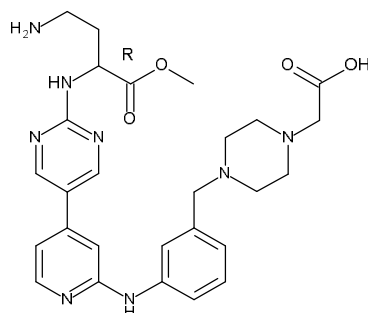
Ejemplo A21

5 a) Preparación del prod. int. 263



Sal de TFA

Se agitó una mezcla de prod. int. 261 (1.3 g; 1.88 mmol) y TFA (4 ml) en DCM (12 ml) a t.a. durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío. Se utilizó el residuo directamente en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 1.5 g de prod. int. 263.

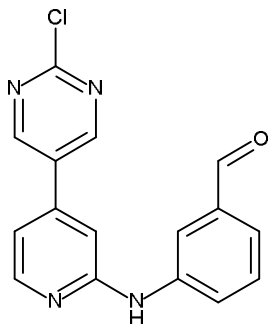


10 Se preparó prod. int. 264 (utilizado para el comp. 118) reacción análogo al utilizado para el prod. int. 263 partiendo de prod. int. 262.

utilizando un protocolo de

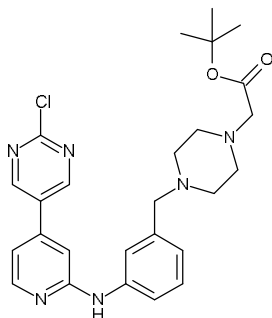
Ejemplo A22

a) Preparación del prod. int. 265



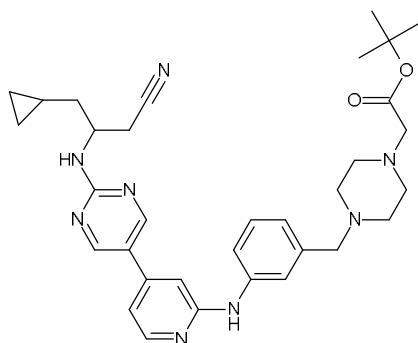
Se agitaron prod. int. 258a (1g; 3.2 mmol) y EtOAc (100 ml) a t.a. Se añadió MnO_2 (5 g) en porciones. Se continuó la agitación durante 16 h. Se separó el sólido por filtración en caliente (repetido 3 veces). Se evaporaron los filtrados combinados hasta sequedad proporcionando 790 mg de prod. int. 265 que se utilizó como tal en la siguiente etapa de reacción.

5 b) Preparación del prod. int. 266



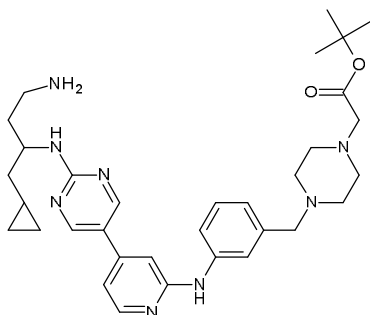
10 Se suspendió éster 1,1-dimetiletilico del ácido 1-piperazinacético, ácido clorhídrico (1/2) (0.865 mg; 3.17 mmol) en DCM (50 ml), acetato de sodio (0.487g; 5.94 mmol) y ácido acético (5 ml). Se añadió prod. int. 265 (0.82 g) y se agitó durante 10 min. Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.395 g; 6.60 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1.5 h y después se añadió más $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.5 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h y después se vertió en una solución sat. de NaHCO_3 (acuosa). Se extrajo esta mezcla con DCM/iPrOH. Se separó la fase orgánica, se secó y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente del 100% al 85% de DCM / del 0% al 15% de MeOH-NH_3). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron produciendo 0.25 g de prod. int. 266.

15 c) Preparación del prod. int. 267



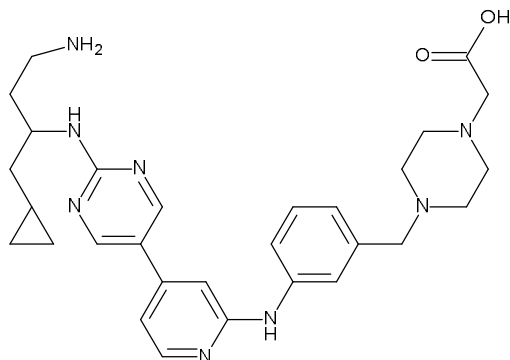
20 Se suspendió β -amino-ciclopropanobutanonitrilo (0.224 g; 1.394 mmol) en ACN (10 mL). Se añadió DIPEA (0.32 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 min. Se añadió prod. int. 266 (0.23 g; 0.465 mmol) en ACN (10 mL). Se calentó la mezcla de reacción durante 80 h a 130 °C. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en DCM. Se separó la fase orgánica, se lavó con una solución de NaHCO_3 (acuosa), y agua y después se secó y se evaporó proporcionando 0.17 g de prod. int. 267 (62.8%).

d) Preparación del prod. int. 268



Se suspendió níquel de Raney (24 mg) en NH_3 7 N en MeOH (50 ml) bajo atmósfera de N_2 . Se añadió prod. int. 267 (0.25 g; 0.412 mmol) disuelto en MeOH (20 ml) a t.a. Se hidrogenó la mezcla de reacción a una presión de una atmósfera de gas H_2 . El catalizador se separó mediante filtración y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente del 100% al 85% de DCM / del 0% al 15% de MeOH- NH_3). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron produciendo 0.15 g de prod. int. 268 (62%).

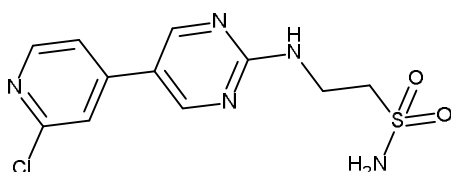
e) Preparación del prod. int. 269



Se disolvió prod. int. 268 (0.15 g; 0.256 mmol) en dioxano (30 ml) y HCl (4 M en dioxano; 1 ml). Se calentó la mezcla de reacción durante 18 h a 100 °C. Se evaporó la mezcla de reacción y se secó a vacío durante la noche. Se utilizó el compuesto en bruto así obtenido como tal en la siguiente etapa de reacción.

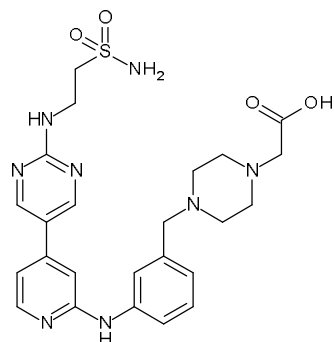
Ejemplo A23

a) Preparación del prod. int. 270

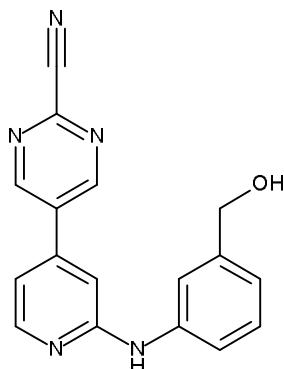


Se agitó una mezcla de prod. int. 120 (1.4 g; 6.23 mmol) y clorhidrato de 2-amino-etanosulfonamida (1/1) (1 g; 6.23 mmol) en Et_3N (1.82 ml; 13.1 mmol) y ACN (50 ml) a 60 °C durante 48 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a. Se separó por filtración el precipitado que se formó, se lavó con ACN y se secó a vacío a 45 °C proporcionando 1.47 g prod. int. 270 (72.2%).

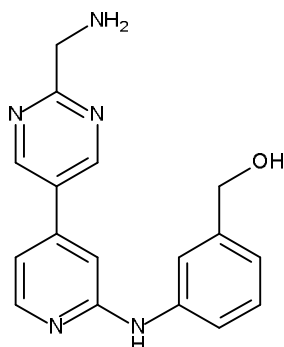
b) Preparación del prod. int. 271



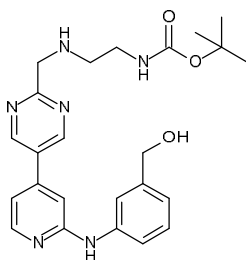
Se agitó una mezcla de prod. int. 270 (0.47 g; 1.44 mmol) y prod. int. 41 (0.66 g; 2.16 mmol) en n-butanol (4.5 ml) y HCl (6 M en iPrOH) (3 ml) y se calentó a 140 °C durante 3 h utilizando irradiación de microondas. Los disolventes se evaporaron. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. sobre (RP Vydac Denali C18 – 10 μm , 200g, 5 cm). Fase móvil (solución de NH_4HCO_3 al 0.25% en agua, ACN). Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo, proporcionando 0.20 g de prod. int. 271 (26.4%).

Ejemplo A24a) Preparación del prod. int. 272

- 5 Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro-paladio (II) (0.75 g; 1.022 mmol) a prod. int. 249 (8 g; 32.779 mmol) y 5-bromopirimidina-2-carbonitrilo (7.237 g; 39.335 mmol) en dioxano (160 ml) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 30 min. Se añadió una solución de Na₂CO₃ en H₂O (24.584 ml; 49.169 mmol) a la mezcla de reacción a 80 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo/agua. Se agitó la fase acuosa a t.a. durante 1 h. Se separó el precipitado por filtración y se secó a vacío proporcionando 9.2 g de prod. int. 272 (92.53%).

10 b) Preparación del prod. int. 273

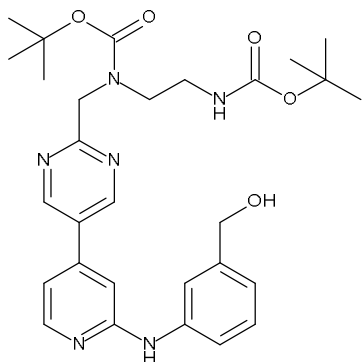
- 15 Se hidrogenó una suspensión de prod. int. 272 (4.3 g; 14.176 mmol) y Pd al 5% en peso sobre carbono activo húmedo de tipo Degussa (430.0 mg; 4.041 mmol) en EtOAc/ácido acético (1/1) (150 ml) a t.a. a presión atmosférica de H₂ durante 16 h. Se separó el sólido por filtración y se lavó con MeOH (250 ml). Se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se disolvió el residuo en agua (200 ml). Se basificó la fase acuosa con una solución saturada de NaHCO₃ (acuosa). Se filtró la fase acuosa a través de Dicalite®. Se agitó el filtrado a t.a. durante 16 h. Se separó el precipitado por filtración y se secó proporcionando prod. int. 273 (2.2 g; 50.5%).

c) Preparación del prod. int. 274

- 20 Se agitaron prod. int. 273 (2.2 g; 7.158 mmol) y N-(2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (11.394 ml; 7.158 mmol) en DMA (50 ml) a t.a. durante 30 min. Se añadió la mezcla de reacción gota a gota a lo largo de 30 min a una solución de NaBH(OAc)₃ (4.551 g; 21.474 mmol) en ácido acético a t.a. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a t.a. y después se vertió sobre hielo/agua. Se agitó la fase acuosa a t.a. durante 1 h. Se concentró la fase acuosa a presión reducida. Se agitó el residuo en DIPE (250 ml). El precipitado se separó por filtración. Se disolvió el precipitado en

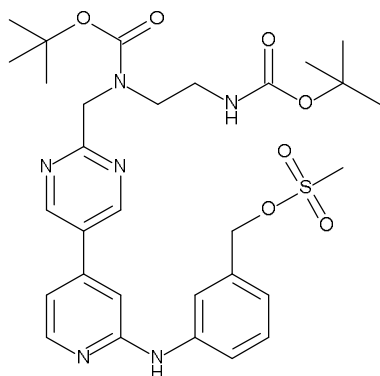
MeOH (150 ml). Se filtró la fase de MeOH a través de Dicalite®. Se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. sobre (RP Vydac Denali C18 – 10 µm, 200g, 5 cm). Fase móvil (solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 600 mg de prod. int. 274 (18.6 %).

5 d) Preparación del prod. int. 275



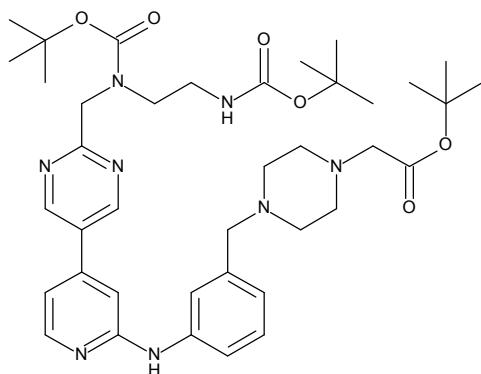
10 Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (871.952 mg; 3.995 mmol) a prod. int. 274 (600 mg; 1.332 mmol) y Et₃N (1.111 ml; 7.99 mmol) en DCM (13.833 ml) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 1 h y después se concentró. Se agitó el residuo en DIPE (30 ml). Se decantó la fase de DIPE. Se secó el residuo a vacío a 50 °C. Rendimiento: 650 mg de prod. int. 275 (88.6 %).

e) Preparación del prod. int. 276



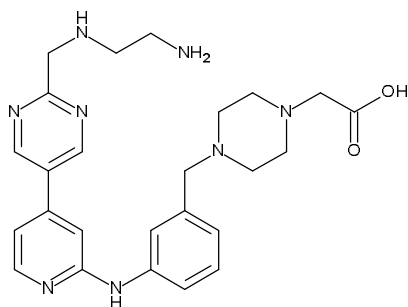
15 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.274 ml; 3.541 mmol) gota a gota a una solución de prod. int. 275 (650 mg; 1.18 mmol) y Et₃N (0.656 ml; 4.722 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 0 °C proporcionando una mezcla de reacción que contenía prod. int. 276 que se utilizó como tal en la siguiente etapa de reacción.

f) Preparación del prod. int. 277



- 5 Se añadió éster 1,1-dimetiletilílico del ácido 1-piperazinacético (1.779g; 8.26 mmol) a la mezcla de reacción de la etapa anterior (que contenía prod. int. 276) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 3 h. Se lavó la mezcla de reacción con agua. Se separó la fase orgánica, se secó, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Eluyentes: DCM/MeOH // gradiente de 99.5/0.5 a 96/4. Se recogieron las fracciones puras y se concentraron a presión reducida proporcionando 582 mg de prod. int. 277 (67.3%).

g) Preparación del prod. int. 278

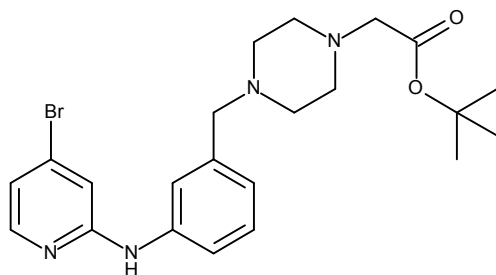


Sal de HCl

- 10 Se añadió HCl (4 M en dioxano) (0.5 ml; 2 mmol) a prod. int. 277 (60 mg; 0.0819 mmol) en 1,4-dioxano (3.974 ml) a 60 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se evaporó conjuntamente el residuo dos veces con tolueno (2x 50 ml) y se utilizó el prod. int. 278 en bruto como tal en la siguiente etapa de reacción.

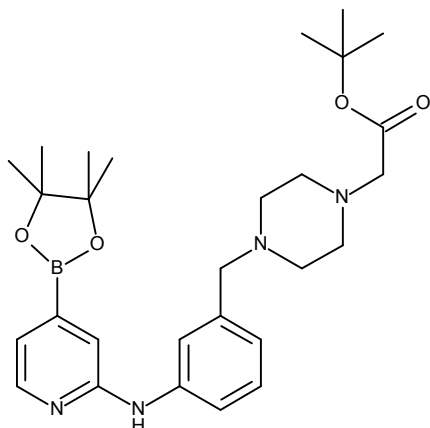
Ejemplo A25a

a) Preparación del prod. int. 324



- 15 Se agitó una mezcla de 2-amino-4-bromopiridina (91.4 g; 528.3 mmol), éster 1,1-dimetiletilílico del ácido 4-[(3-yodofenil)metil]-1-piperazincarboxílico (220 g; 528.3 mmol), Pd(OAc)₂ (3.56 g; 0.03 eq.) Xanthphos (9.15 g; 0.03eq.) y Cs₂CO₃ (516.1 g; 1585 mmol) en dioxano (2.2 l). Se cargó la mezcla con gas N₂ durante 15 min y después se calentó a entre 95 °C y 105 °C durante 21 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió en agua y después se extrajo la mezcla 3 veces con EtOAc. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se filtró. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, produciendo 140 g de prod. int. 324 (46.8%).
- 20

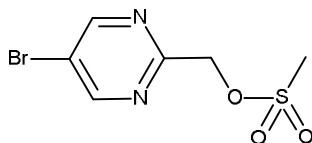
b) Preparación del prod. int. 325



Se agitó una mezcla de prod. int. 324 (130 g; 281.7 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (77.27 g; 281.7 mmol) y acetato de potasio (96.8 g, 3 eq.) en DMF (1.3 l). Se cargó la mezcla con gas N₂ durante 30 minutos. Después se añadió Pd(dppf)₂Cl₂ (6.186g, 0.03eq) y después se calentó la reacción a 80 °C durante 12 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió en agua y después se extrajo la mezcla 3 veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se filtró. Se evaporó el filtrado y se recrystalizó el residuo en bruto en MTBE y hexano, proporcionando 100 g de prod. int. 325 (64.9%).

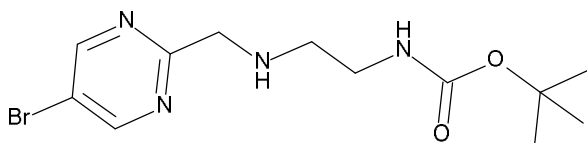
Ejemplo A25b

a) Preparación del prod. int. 279



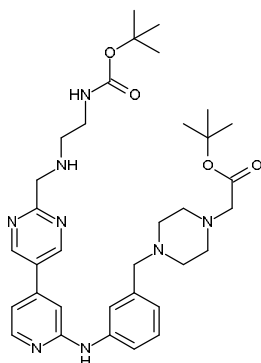
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (6.14 ml; 79.4 mmol) gota a gota a una suspensión con agitación de 5-bromo-2-pirimidinametanol (5 g; 26.45 mmol) en una mezcla de DCM (300 ml) y Et₃N (11 ml; 79.4 mmol) a 0 °C. Tras la adición se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h. Se extinguió la reacción mediante la adición de 100 mL de agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporaron los disolventes. Rendimiento: 7.82 g de prod. int. 279 (92.3%) que se utilizó como tal en la siguiente etapa de reacción.

b) Preparación del prod. int. 280



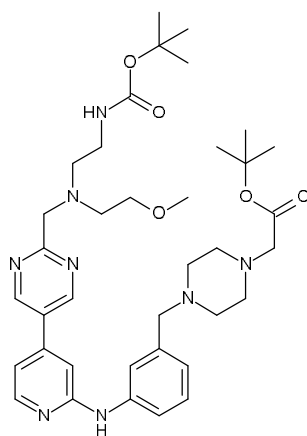
Se añadió una solución de prod. int. 279 (7.82 g; 29.28 mmol) en ACN (20 ml) gota a gota a una suspensión con agitación de N-(2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (13.85 ml; 87.8 mmol) y Na₂CO₃ (3.72 g; 35.1 mmol) en ACN (480 ml). Tras la adición se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 18 h. Se extinguió la reacción mediante la adición de agua. Se añadió DCM. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporaron los disolventes. Se disolvió el residuo en DCM y se purificó sobre una columna de SiO₂, tipo Grace Reveleris SRC, 80 g, Si 40, con un sistema de purificación Armen Spot II Ultimate utilizando DCM y MeOH como eluyentes en un gradiente partiendo del 100% de DCM y terminando con el 5% de MeOH y el 95% de DCM. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron los disolventes. Rendimiento: 4.44 g de prod. int. 280 (38 %).

c) Preparación del prod. int. 281

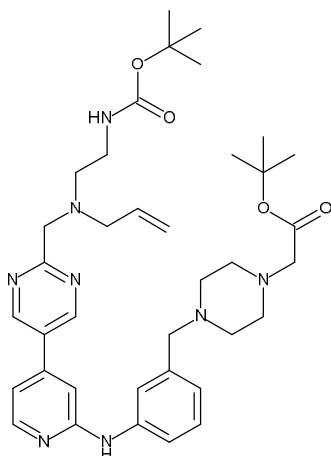


Se purgó una mezcla de prod. int. 280 (4.44g; 11.12 mmol), prod. int. 325 (6.22 g; 12.23 mmol), dicloro(difenilfosfinoferroceno)paladio (0.814 g; 1.113 mmol) y Na_2CO_3 (3.538 g; 33.379 mmol) en agua (9.8 ml) y 1,4-dioxano (98.5 ml) con gas N_2 . Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 1 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo la mezcla dos veces con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporaron los disolventes del filtrado. Se disolvió el residuo en DCM y se purificó sobre una columna de SiO_2 , tipo Grace Reveleris SRC, 4 g, Si 40, con un sistema de purificación Armen Spot II Ultimate utilizando DCM y MeOH como eluyentes en un gradiente partiendo del 100% de DCM y terminando con el 5% de MeOH y el 95% de DCM. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron los disolventes. El residuo se purificó mediante HPLC Prep (fase estacionaria: RP Vydac Denali C18 - 10 μm , 200 g, 5 cm, fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0.25% en agua, ACN). Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron y volvieron a purificarse mediante HPLC prep. (fase estacionaria: Uptisphere C18 ODB - 10 μm , 200 g, 5 cm) (fase móvil: gradiente del 95% de solución ac. de TFA al 0.1% / el 5% de ACN al 100% de ACN). Rendimiento: 1.72 g de prod. int. 281 (19.8%).

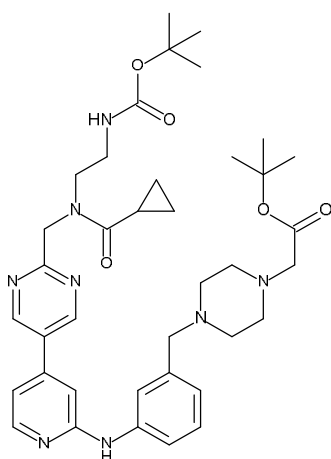
d) Preparación del prod. int. 282



Se añadió una solución de 2-bromoetil metil éter (0.0609 g; 0.64 mmol) en DMF (6 ml) gota a gota a una solución de prod. int. 281 (0.5 g; 0.64 mmol) y DIPEA (0.44 ml; 2.56 mmol) en DMF (9 ml) a 50 °C a lo largo de un periodo de 1 h. Tras la adición se agitó la mezcla de reacción durante 18 h a 50 °C. Se añadieron agua (50 ml) y DCM (300 ml). La mezcla se agitó enérgicamente. Se separó la fase orgánica, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporaron los disolventes. Se disolvió el residuo en DCM y se purificó sobre una columna de SiO_2 , tipo Grace Reveleris SRC, 12 g, Si 40, con un sistema de purificación Armen Spot II Ultimate utilizando DCM y metanol como eluyentes en un gradiente partiendo del 100% de diclorometano y terminando con el 5% de MeOH y el 95% de DCM. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron los disolventes, produciendo 70 mg de prod. int. 282 que se utilizó como tal en la siguiente etapa de reacción.



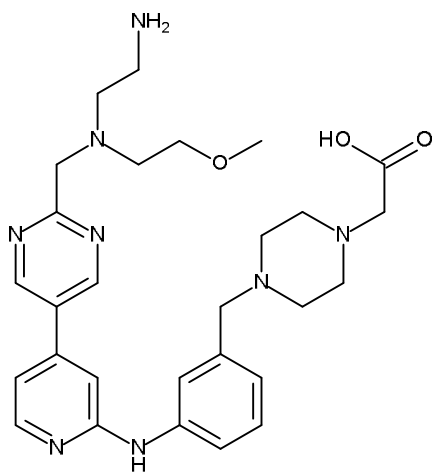
Se preparó prod. int. 283 utilizando un protocolo de reacción análogo al utilizado para el prod. int. 282 partiendo de prod. int. 281 y bromuro de alilo.



Se preparó prod. int. 284 utilizando un protocolo de reacción análogo al utilizado para el prod. int. 282 partiendo de prod. int. 281 y cloruro de ciclopropanocarbonilo.

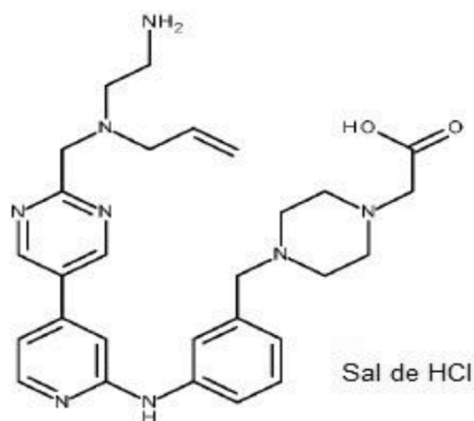
5 Ejemplo A26

a) Preparación del prod. int. 285



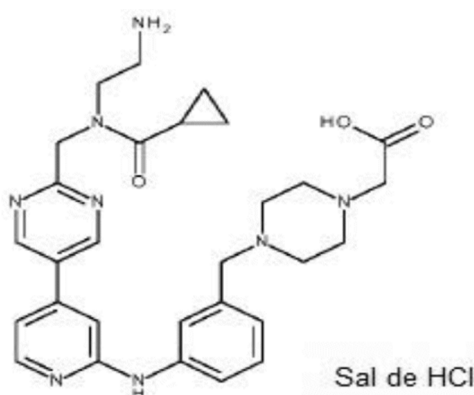
Sal de HCl

Se añadió HCl (4 M en dioxano) (0.6 ml) a una solución con agitación de prod. int. 282 (70 mg; 0.077 mmol) en 1,4-dioxano (5.9 ml) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 2 h. Se evaporaron los disolventes proporcionando 86 mg de prod. int. 285.



Se preparó prod. int. 286 (utilizado para el comp. 130) utilizando un protocolo de reacción análogo al utilizado para el prod. int. 285 partiendo de prod. int. 283.

utilizando un

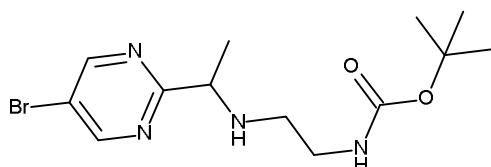


Se preparó prod. int. 287 (utilizado para el comp. 131) utilizando un protocolo de reacción análogo al utilizado para el prod. int. 285 partiendo de prod. int. 284.

utilizando un

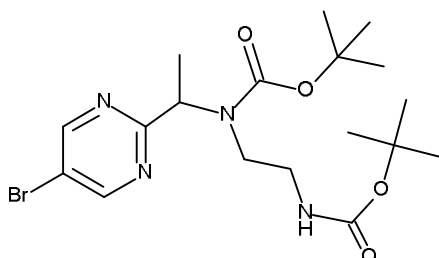
5 Ejemplo A27a

a) Preparación del prod. int. 288



10 Se agitó la mezcla de 1-(5-bromo-2-pirimidinil)-etanona (10 g; 50 mmol) y éster 1,1-dimetileílico del ácido N-(2-aminoetil)-carbámico (8 g; 50 mmol) en TFE (60 ml). Después se añadió NaBH_4 (5.675 g; 150 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. Tras completarse la reacción, se filtró la mezcla y se lavó el residuo con TFE (2 mL). Se separó el disolvente por destilación. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/AcOEt 2/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente para dar prod. int. 288 (7 g; 40 %).

b) Preparación del prod. int. 289

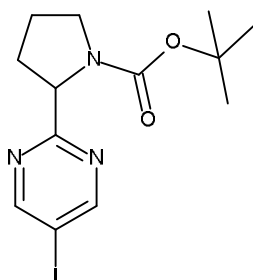


15

- 5 Se añadió éster C,C'-bis(1,1-dimetiletilico) del ácido dicarbónico (3.42 g; 15.7 mmol) a la mezcla de prod. int. 288 (7 g; 20.3 mmol) en Et₃N (5 ml) y DCM (50 ml) a t.a. Se agitó la mezcla durante la noche. Se añadió ácido cítrico sat. Se agitó la mezcla durante 10 min. y después se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/AcOEt 4/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente para dar 6.5 g de prod. int. 289 (72 %).

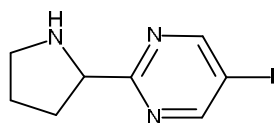
Ejemplo A27b

a) Preparación del prod. int. 290



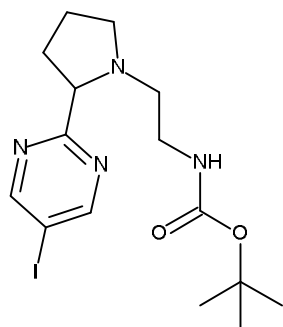
- 10 Se disolvió (2S)-2-pirolidincaboximidamida (10 g; 40 mmol) en EtOH (500 ml). Se añadieron 3-(dimetilamino)-2-yodo-2-propenal (10.8 g; 48 mmol) y NaHCO₃. La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se concentró. Se disolvió el residuo en DCM y después se lavó la fase orgánica con salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/PE 10/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 5.5 g de prod. int. 290 (36.6%; racémico).

b) Preparación del prod. int. 291



Sal de HCl

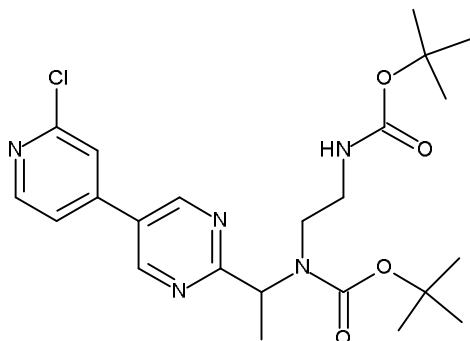
- 15 Se disolvió prod. int. 290 (4 g; 10.66 mmol) en HCl/dioxano (100 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2h. La mezcla se concentró. Se agitó el residuo en metil t-butil éter y se separó el sólido por filtración y se secó. Rendimiento: 3.54 g de prod. int. 291.
- 20 c) Preparación del prod. int. 292



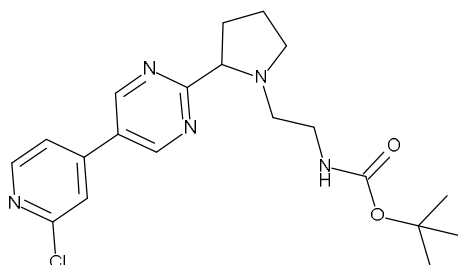
- 25 Se disolvió prod. int. 291 (2 g) en ACN (150 ml). Se añadió K₂CO₃ (2.21 g; 16 mmol). Se agitó la mezcla a t.a. durante 20 min. Se añadieron éster 1,1-dimetiletilico del ácido N-(2-bromoetil)-carbámico (2.88 g; 12.8 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante toda la noche. La mezcla se concentró. Se disolvió el residuo en DCM y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/PE 1/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron. Rendimiento: 2.0g de prod. int. 292.

Ejemplo A28

a) Preparación del prod. int. 293

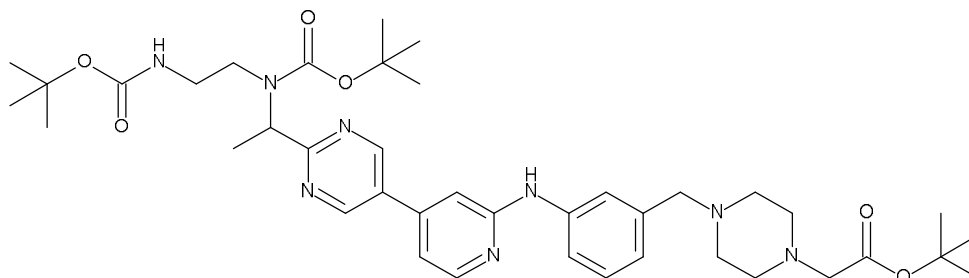


Se sometió la mezcla de prod. int. 289 (6.5 g; 14.6 mmol), ácido B-(2-cloro-4-piridinil)-borónico (2.4 g; 15.3 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1.69 g; 1.46 mmol) y Na₂CO₃ ac. sat. (20 ml) en dioxano (60 ml) a reflujo durante 3 h bajo atmósfera de N₂. Se vertió la mezcla resultante en agua y se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/AcOEt 3/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 5.5 g de prod. int. 293 (79 %).



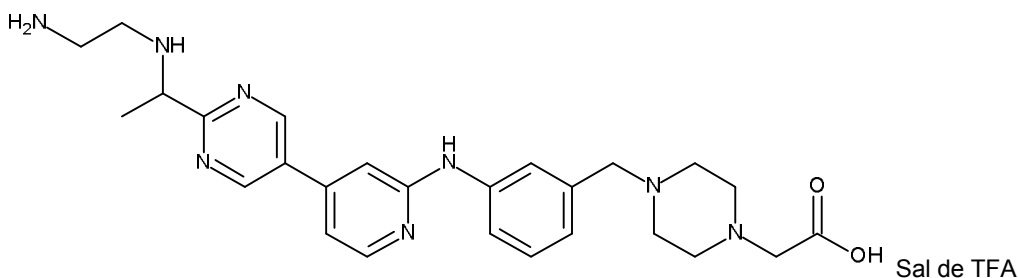
Se preparó prod. int. 294 utilizando un protocolo de reacción análogo al utilizado para el prod. int. 293 partiendo de prod. int. 292 y ácido B-(2-cloro-4-piridinil)-borónico.

b) Preparación del prod. int. 295

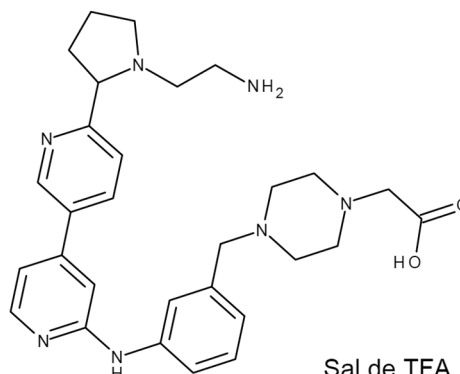


Se sometió una mezcla de prod. int. 293 (5.5 g; 11.5 mmol), prod. int. 41 (3.5 g; 11.5 mmol), Pd₂dba₃ (526.537mg; 0.575 mmol), S-phos (961.536 mg; 2.314 mmol) y Cs₂CO₃ (7.539g; 23.14 mmol) en dioxano (100 ml) a reflujo durante 4 h bajo atmósfera de N₂. El precipitado se separó por filtración. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/AcOEt 1/3). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 6.12 g de prod. int. 295 (64 %).

c) Preparación del prod. int. 296



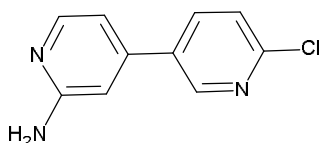
Se sometió una mezcla de prod. int. 295 (6.1 g; 8.03 mmol) en TFA (30 ml) y DCM (90 ml) a reflujo durante la noche. Se eliminó el disolvente para dar 6.70 g de prod. int. 296.



Se preparó prod. int. 297 (utilizado para el comp. 135)  Sal de TFA utilizando protocolos de reacción análogos a los utilizados para los prod. int. 295 y prod. int. 296 partiendo de prod. int. 294 y prod. int. 41.

Ejemplo A29

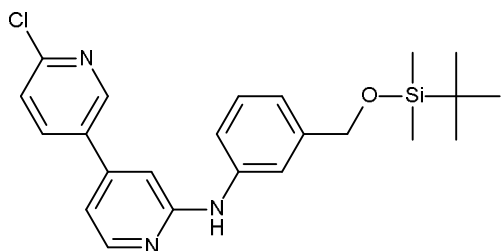
a) Preparación del prod. int. 159



Se llevó a cabo la reacción en 4 lotes de las mismas cantidades.

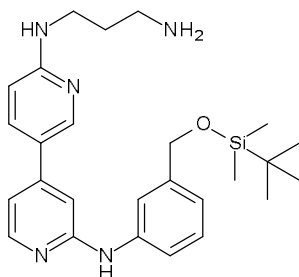
10 Se desgasificó una solución de ácido 6-cloropiridin-3-borónico (5 g; 31.773 mmol), 2-amino-4-bromopiridina (5.5 g; 31.773 mmol), K₂CO₃ (11.9 g, 85.788 mmol), agua (16 mL) en THF (50 mL) con flujo de N₂ a t.a. durante 15 min. Se añadieron trifenilfosfina (833 mg, 3.177 mmol) y acetato de paladio (II) (214 mg, 0.953 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 6 h. Se vertieron las mezclas de reacción combinadas en agua y se añadió EtOAc. Se filtró la mezcla de reacción sobre un lecho corto de Celite®. Se lavó la fase orgánica con agua, después salmuera, se
15 secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó el disolvente para dar un sólido amarillo que se agitó en una mezcla de DCM/ MeOH, se separó por filtración y se secó proporcionando 9.9 g de prod. int. 159 (80%).

b) Preparación del prod. int. 160



Se agitó una mezcla de prod. int. 159 (4.75 g; 18.478 mmol), 1-[[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-3-yodo-benceno (6.4 g; 18.478 mmol), carbonato de cesio (21.1 g; 64.674 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (1.28 g; 2.217 mmol) y acetato de paladio (II) (Pd al 47%) (414 mg; 1.848 mmol) en dioxano (30 mL) y THF (5 mL) a 90 °C durante 9 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se añadió DCM. Se filtró la mezcla a través de Celite®. Se extrajo el filtrado con DCM (3 veces). Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar un aceite naranja. Se purificó el residuo mediante CL preparativa sobre (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g, MATREX). Fase móvil (el 70% de heptano, el 30% de EtOAc). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 3.7 g de prod. int. 160 (47 %).

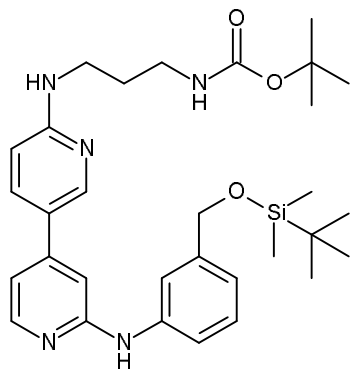
c) Preparación del prod. int. 161



Se llevó a cabo la reacción en un microondas (Biotage) en un tubo sellado (monomodo, 400 W) con 3 cantidades iguales de prod. int. 160 (2 g, 4.7 mmol).

5 Se agitó una mezcla de prod. int. 160 (2 g; 4.7 mmol), 1,3-diaminopropano (2 mL; 23.5 mmol) en NMP (12 mL) a 170 °C durante 90 min. Se combinaron las 3 mezclas de reacción y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante CL preparativa sobre (sílice de estabilidad, 5 µm, 150 x 30.0 mm). Fase móvil (gradiente de desde el 100% de DCM hasta el 1% de NH₄OH, el 85% de DCM, el 14% de MeOH). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 4.3 g de prod. int. 161 (66 %).

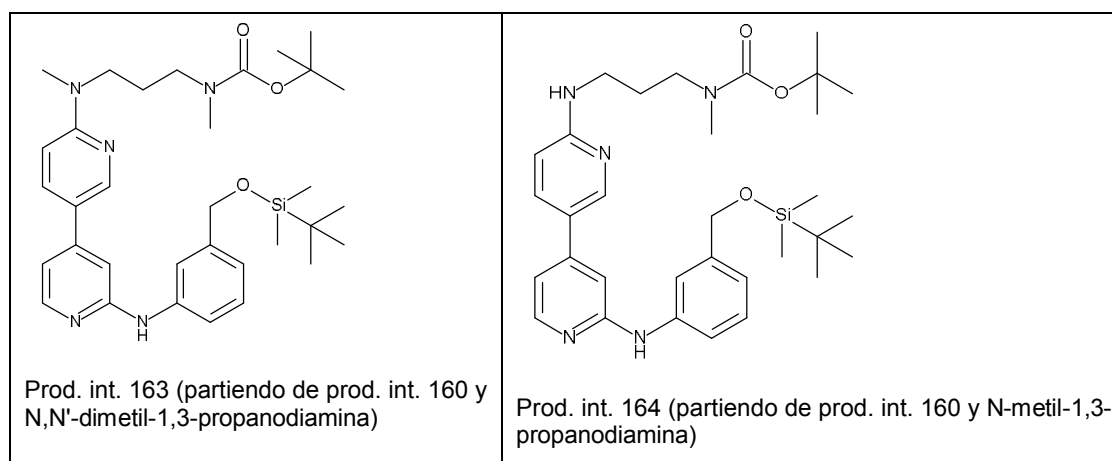
d) Preparación del prod. int. 162

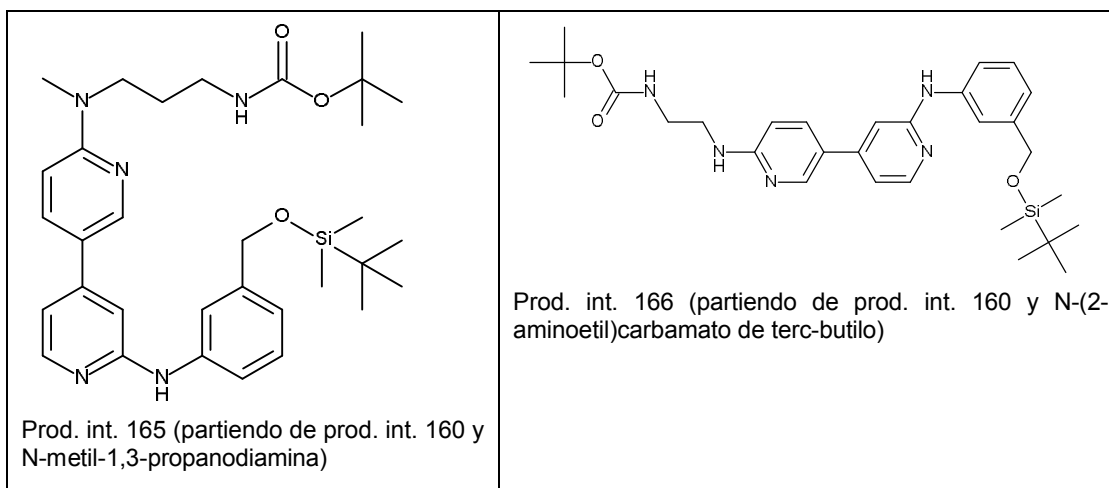
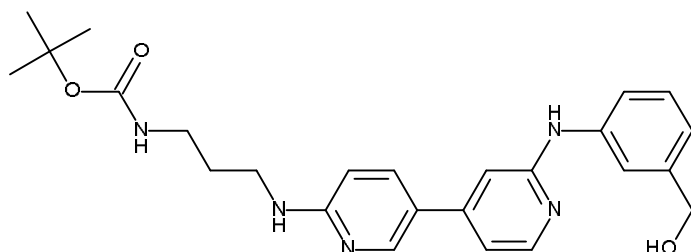


10 Se agitó una solución de prod. int. 161 (4.3 g; 9.273 mmol) y (BOC)₂O (3 g, 13.91 mmol) en DCM (30 mL) durante 6 h a t.a. Se añadieron agua y DCM. Se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto en bruto mediante CL preparativa sobre sílice de estabilidad, 5 µm, 150 x 30.0 mm). Fase móvil (gradiente) (desde el 100% de DCM hasta el 0.1 % de NH₄OH, el 96 % de DCM, el 4 % de MeOH). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente.

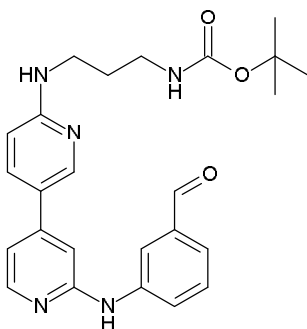
15 Rendimiento: 5.3 g de prod. int. 162.

Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla utilizando en primer lugar un protocolo de reacción análogo al utilizado para el prod. int. 161, seguido por un protocolo de reacción análogo al utilizado para el prod. int. 162.



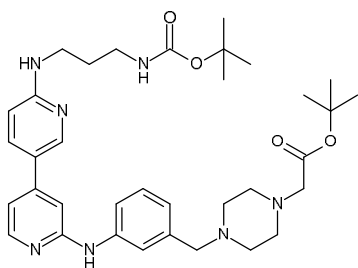
Ejemplo A30a) Preparación del prod. int. 167

- 5 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (10.43 mL, 10.34 mmol) gota a gota a una solución de una mezcla de prod. int. 162 (5.3 g) en THF (120 mL) a t.a. y se agitó durante la noche. Se añadió agua y se evaporó el disolvente orgánico. Se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante CL preparativa sobre (sílice de estabilidad, 5 µm, 150 x 30.0 mm). Fase móvil (gradiente) (del 98% de DCM, el 2% de MeOH al 0.5% de NH₄OH, el 90% de DCM, el 10% de MeOH). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 2.1 g de prod. int. 167 (50 %).

10 b) Preparación del prod. int. 168

- 15 Se agitó una solución de prod. int. 167 (2.1 g; 3.503 mmol) en DCM (40 mL) a temperatura ambiental y se añadió dióxido de manganeso (16.8 g; 192.87 mmol). Se agitó la suspensión a t.a. durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite®, se lavó el residuo con DCM y se evaporó el filtrado para dar prod. int. 168 (1.32 g; 84%).

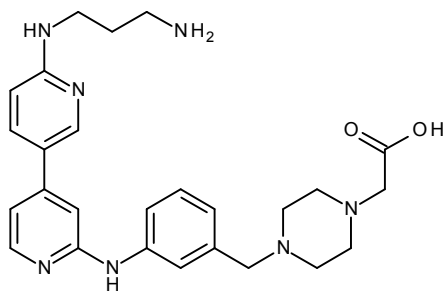
c) Preparación del prod. int. 169



Se llevó a cabo la reacción en un microondas (Biotage) en un tubo sellado (monomodo, 400 W).

- 5 Se añadió acetoxiborohidruro de sodio (938 mg, 4.424 mmol) a una solución con agitación de prod. int. 168 (1.32 g, 2.949 mmol) y éster 1,1-dimetiletilico del ácido 1-piperazinacético (1.18 g, 5.899 mmol) en DCM (16 mL) y DIPEA (1 mL, 5.899 mmol). Se agitó la mezcla a 120 °C durante 20 min. Se añadieron agua, K₂CO₃ al 10% y DCM. Se extrajo la mezcla de reacción 3 veces con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Se agitó el producto en bruto en una mezcla de ACN y DIPE y se separó el precipitado por filtración y se secó para dar prod. int. 169 (1.5 g; 80%).

d) Preparación del prod. int. 170



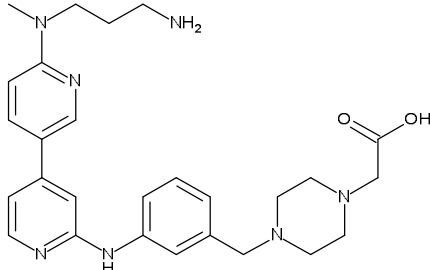
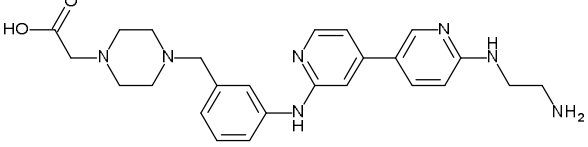
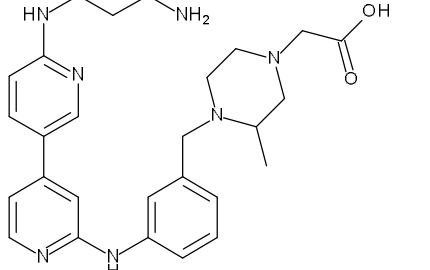
10

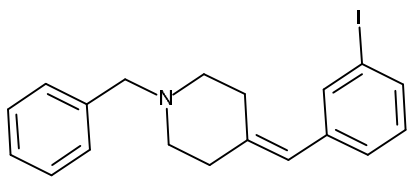
Sal de HCl

Se añadieron HCl (al 37% en H₂O) (991 µL; 11.87 mmol) y agua (3.2 mL) a una solución de prod. int. 169 (1.5 g; 2.374 mmol) en dioxano (40 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 2 h. Se evaporó la solución a presión reducida para dar 1.9 g de prod. int. 170 como un aceite amarillo. Se utilizó el producto en bruto como tal sin purificación adicional para la siguiente etapa de reacción.

- 15 Se prepararon los productos intermedios en la siguiente tabla utilizando protocolos de reacción sucesivamente análogos a los utilizados para los prod. int. 167, prod. int. 168, prod. int. 169 y prod. int. 170.

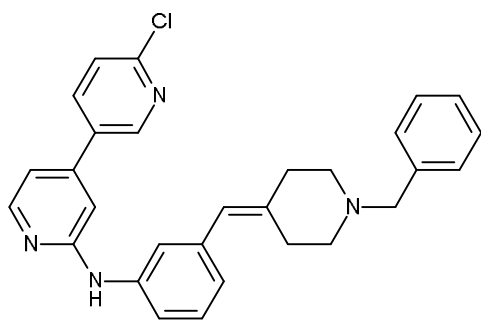
Sal de HCl Prod. int. 171 (partiendo de prod. int. 163 y éster 1,1-dimetiletilico del ácido 1-piperazinacético; utilizado para el comp. 68)	Sal de HCl Prod. int. 172 (partiendo de prod. int. 164 y éster 1,1-dimetiletilico del ácido 1-piperazinacético; utilizado para el comp. 69)
---	---

 Sal de HCl Prod. int. 173 (partiendo de prod. int. 165 y éster 1,1-dimetiletilico del ácido 1-piperazinacético; utilizado para el comp. 72)	 Sal de TFA Prod. int. 174 (partiendo de prod. int. 166 y éster 1,1-dimetiletilico del ácido 1-piperazinacético; utilizado para el comp. 70)
 Sal de HCl Prod. int. 175 (partiendo de prod. int. 162 y éster 1,1-dimetiletilico del ácido 3-metil-1-piperazinacético; utilizado para el comp. 71)	

Ejemplo A31a) Preparación del prod. int. 298

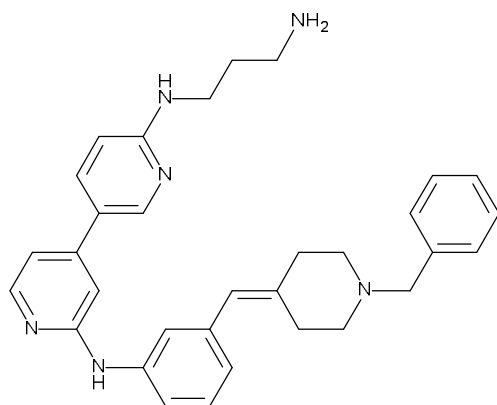
- 5 Se calentó una suspensión de bromuro de [(3-iodofenil)metil]trifenil-fosfonio (29.3 g; 52.39 mmol), 1-bencil-4-piperidona (9.4 mL; 52.39 mmol) y K_2CO_3 (11.6 g; 83.83 mmol) en iPROH (229 ml) a reflujo durante 24 h. Tras enfriar hasta t.a., se añadieron agua y DCM. Se separó la fase orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante CL preparativa sobre (SiOH irregular, 20-45 μm , 450 g, MATREX). Fase móvil (el 80% de heptano, el 20% de EtOAc). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 7.8 g de prod. int. 298 como un aceite amarillo (38%).

- 10 b) Preparación del prod. int. 299



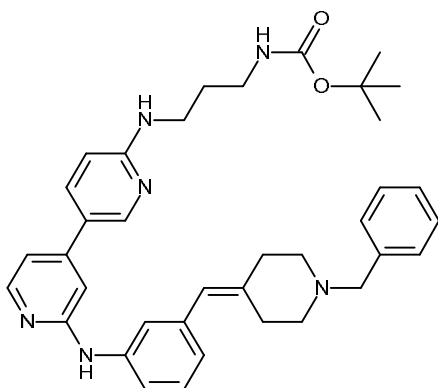
- 5 Se agitó una mezcla de prod. int. 159 (2 g; 9.73 mmol), prod. int. 298 (3.8 g; 9.73 mmol), carbonato de cesio (11 g; 34.04 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (675 mg; 1.17 mmol) y acetato de Pd (II) (218 mg; 0.97 mmol) en dioxano (12.5 mL) y THF (2 mL) a 90 °C durante la noche. Tras enfriar hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con DCM. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante CL preparativa sobre (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g, MATREX). Fase móvil (el 2% de MeOH, el 60% de heptano, el 38% de EtOAc). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2.08 g de prod. int. 299 como un aceite amarillo (27.5 %).

c) Preparación del prod. int. 300



- 10 Se agitaron prod. int. 299 (1.96 g; 2.52 mmol) y 1,3-diaminopropano (14.3 ml; 12.59 mmol) en NMP (2 ml) a 140 °C durante 4 h. Se añadió agua. Se separó el precipitado por filtración y se secó proporcionando 2.38 g de producto intermedio en bruto. Se purificó parte del producto en bruto (100 mg) mediante CL preparativa (sílice de estabilidad, 30-45 µm, 10 g, gradiente de fase móvil (desde el 100% DCM hasta el 95% DCM, el 5% de MeOH, el 0.1% de NH₄OH)). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Volvió a purificarse este residuo mediante CL preparativa sobre (irregular, 15-40 µm, 30 g, Merck). Fase móvil = el 1% de NH₄OH, el 84% de DCM, el 15% de MeOH). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando un aceite incoloro que se liofilizó con dioxano proporcionando 42 mg de prod. int. 300 como un sólido blanco.

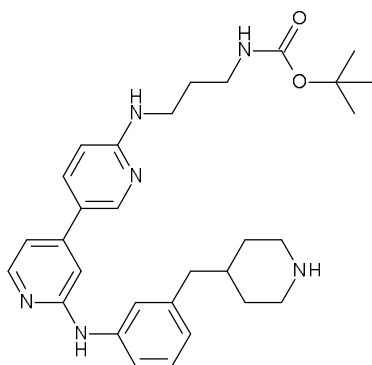
d) Preparación del prod. int. 301



20

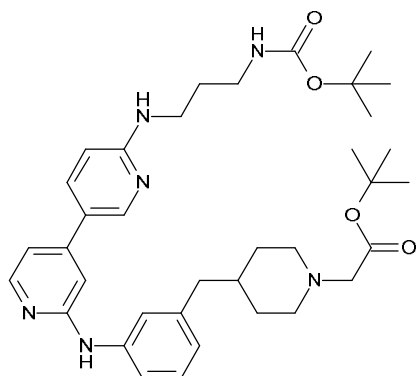
- Se añadió éster C,C'-bis(1,1-dimetiletilico) del ácido dicarbónico (862 mg; 3.95 mmol) a una solución de prod. int. 300 (2.06 g, 3.59 mmol) en DCM (14 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 1 h. Se añadieron agua y DCM. Se separó un precipitado por filtración. Se separó el filtrado y se extrajo adicionalmente la fase acuosa con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante CL preparativa sobre (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g, MERCK). Fase móvil (el 40% de heptano, el 8% de MeOH, el 52% de EtOAc). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, produciendo 600 mg de prod. int. 301 como un aceite incoloro (28%).

e) Preparación del prod. int. 302



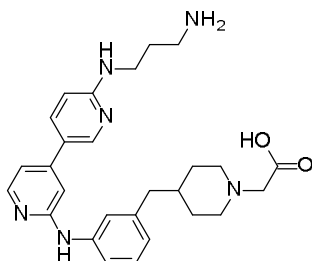
- Se hidrogenó una mezcla de prod. int. 301 (436 mg; 0.72 mmol) a 50 °C en MeOH (5 mL) con Pd/C (10%) (100 mg) como catalizador a 3 bar de atmósfera de gas H₂ en un reactor de recipiente de presión durante 5 h. Se separó el sólido por filtración sobre un lecho de Celite®. Se lavó el Celite® con una mezcla de DCM/MeOH (3 veces). Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante CL preparativa sobre (sílice de estabilidad, 5 µm, 150x30.0 mm). Fase móvil (gradiente de desde NH₄OH/DCM/MeOH 0.2/98/2 hasta NH₄OH/DCM/MeOH 1.8/82/18). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, produciendo 150 mg de prod. int. 302 como un aceite incoloro (40%).

f) Preparación del prod. int. 303



- Se añadió bromoacetato de terc-butilo (41 µL; 0.28 mmol) gota a gota a una solución de prod. int. 302 (144 mg; 0.28 mmol) y K₂CO₃ (58 mg; 0.42 mmol) en DMF (615 µL) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 90 min. Se añadieron agua y EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 veces). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante CL preparativa sobre (sílice de estabilidad, 5 µm, 150 x 30.0 mm). Fase móvil (gradiente de desde NH₄OH/DCM/MeOH 0/100/0 hasta NH₄OH/DCM/MeOH 0.8/92/8). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, produciendo 85 mg de prod. int. 303 como un aceite amarillo (48%).

g) Preparación del prod. int. 304

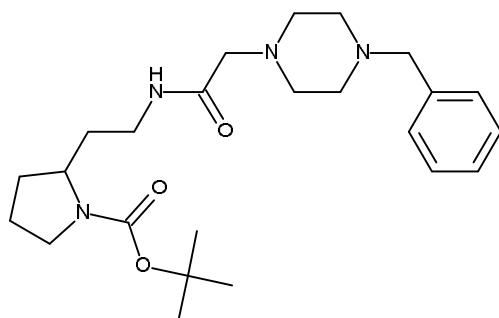


Sal de HCl

5 Se añadieron HCl (al 37% en H₂O) (46 µL; 0.55 mmol) y agua (0.6 mL) a una solución de prod. int. 303 (81 mg; 0.11 mmol) en dioxano (3.2 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 2 h. Se evaporó la solución a presión reducida. Se secó el residuo a vacío a 70 °C proporcionando 108 mg de prod. int. 304 como un aceite amarillo, utilizado como tal en la siguiente etapa de reacción.

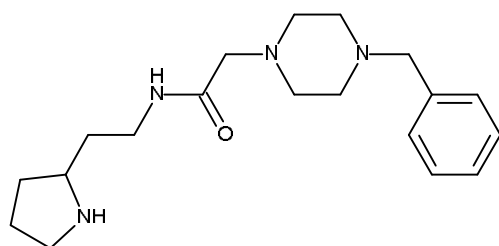
Ejemplo A32

a) Preparación del prod. int. 305



10 Se añadió cloruro de cloroacetilo (723 µL; 9.1 mmol) en ACN (6 mL) gota a gota a una solución con agitación de 2-(aminoetil)-1-N-boc-pirolidina (1.5 g; 7 mmol) y Et₃N (1.9 mL; 14 mmol) en ACN (18 mL) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se añadió 1-bencil-piperazina (3.7 g; 21 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con DCM. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante CL preparativa sobre (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g, MATREX). Fase móvil (gradiente de desde el 40% de heptano, el 7% de MeOH, el 53% de EtOAc hasta el 40% de heptano, el 10% de MeOH, el 50% de EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2.3 g de prod. int. 305.

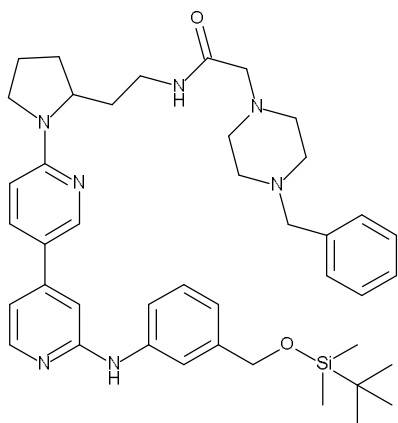
b) Preparación del prod. int. 306



20 Se añadió TFA (8 mL; 107 mmol) a una solución de prod. int. 305 (2.3 g; 5.3 mmol) en DCM (40 mL) a 0-5 °C. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 4 h. Se añadió TFA (8 mL; 107 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 h. Se añadieron agua y K₂CO₃. Se extrajo la mezcla con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 1.9 g de prod. int. 306.

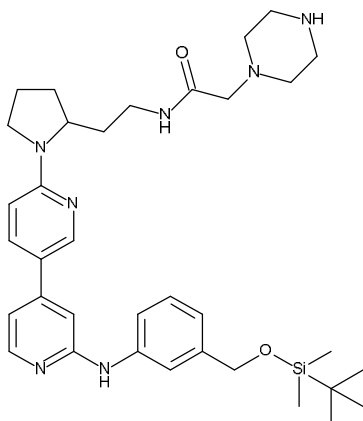
Ejemplo A33

a) Preparación del prod. int. 307



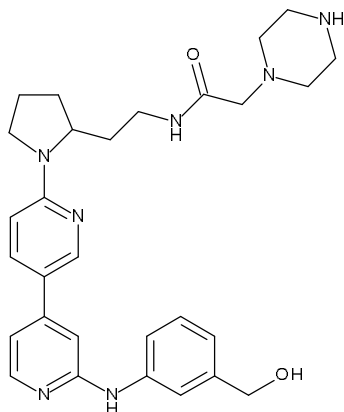
- 5 Se agitaron prod. int. 160 (700 mg; 1.6 mmol), prod. int. 306 (1 g; 3 mmol) y K_2CO_3 (1.1 g; 8.2 mmol) en DMF (3 mL) a 100 °C durante 2 días. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con DCM. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante CL preparativa sobre (SiOH irregular, 15-40 μm , 40 g). Fase móvil (desde el 100% de DCM hasta $NH_4OH/DCM/MeOH$ 0.5/90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 570mg de prod. int. 307 (48.2%).

b) Preparación del prod. int. 308



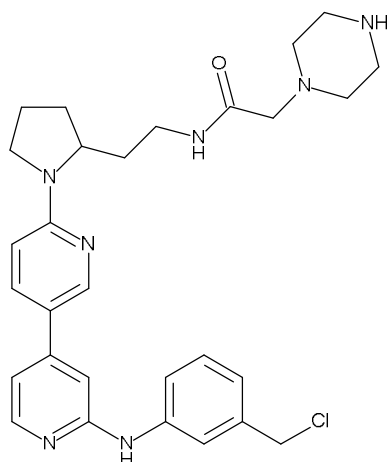
- 10 Se hidrogenó una mezcla de prod. int. 307 (570 mg; 0.79 mmol) a 50 °C en MeOH (10 ml) con Pd/C al 10% (55 mg) como catalizador a 5 bar de gas H_2 en un reactor de recipiente de presión durante 24 h. Se separó el sólido por filtración sobre un lecho de Celite®. Se lavó el Celite® con una mezcla de DCM/MeOH (3 veces). Se evaporó el filtrado para dar 474 mg de prod. int. 308 (aceitoso; 95.2%).

c) Preparación del prod. int. 309



- 5 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (1.5 mL; 1.51 mmol) gota a gota a una solución de prod. int. 308 (474 mg; 0.75 mmol) en THF (10 ml) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 3 h. Se añadió agua y se evaporó el THF. Se extrajo la fase acuosa con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante CL preparativa sobre (sílice de estabilidad, 5 μm , 150 x 30.0 mm). Fase móvil (gradiente de desde $\text{NH}_4\text{OH}/\text{DCM}/\text{MeOH}$ 0.5/95/5 hasta $\text{NH}_4\text{OH}/\text{DCM}/\text{MeOH}$ 1.8/82/18). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 167 mg de prod. int. 309 como un aceite incoloro (40%).

d) Preparación del prod. int. 310

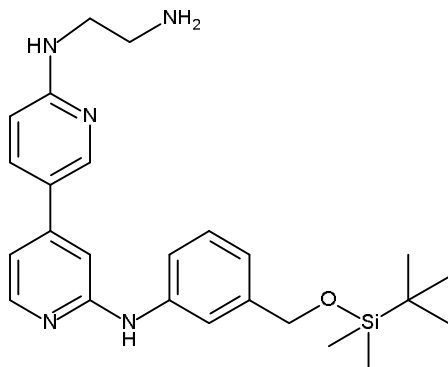


Sal de HCl

- 10 Se añadió SOCl_2 (1.09 mL; 14.90 mmol) gota a gota a una solución con agitación de prod. int. 309 (167 mg; 0.30 mmol) en DCE (39 ml) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 6 h. Se evaporó el disolvente hasta sequedad proporcionando 249 mg de prod. int. 310 en bruto que se utilizó como tal en la siguiente etapa de reacción.

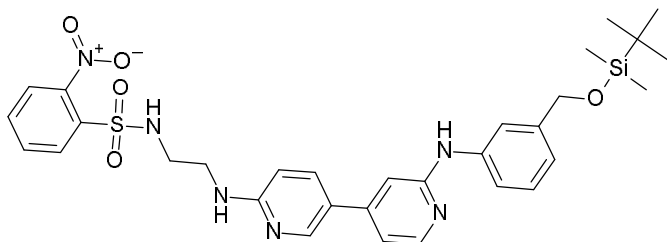
Ejemplo A34

a) Preparación del prod. int. 311



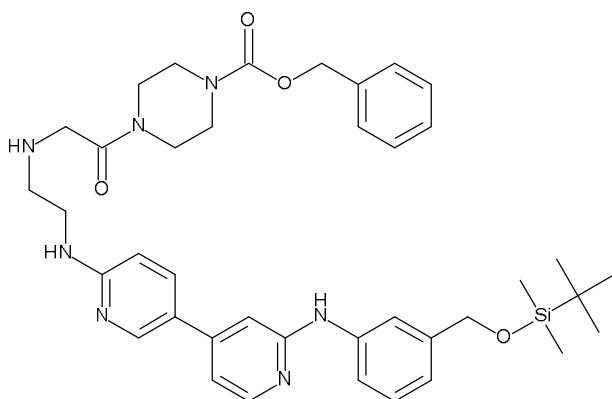
- 15 Se calentó una mezcla de prod. int. 160 (700 mg; 1.6 mmol) y etilendiamina (1.1 mL; 16 mmol) en un tubo sellado a 170 °C utilizando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba entre 0 y 400 W durante 90 min. Se vertió la mezcla en agua. Se decantó la goma, se llevó a DCM/MeOH 95/5, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó, proporcionando 740 mg de prod. int. 311 (aceitoso).

- 20 b) Preparación del prod. int. 312



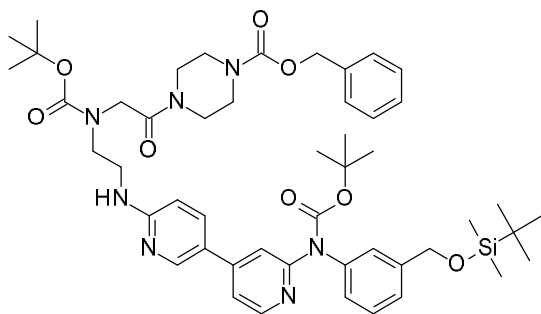
- 5 Se añadió cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (401 mg; 1.81 mmol) en DCM (10 mL) gota a gota a una mezcla de prod. int. 311 (740 mg; 1.65 mmol) y Et₃N (0.34 mL; 2.5 mmol) en DCM (45 mL) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se añadió agua. Se separó la fase orgánica y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante CL preparativa sobre (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g, MERCK). Fase móvil (NH₄OH, DCM, MeOH 0.1/97.5/2.5). Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 760 mg (72.7%) de prod. int. 312 como una espuma marrón.

c) Preparación del prod. int. 313



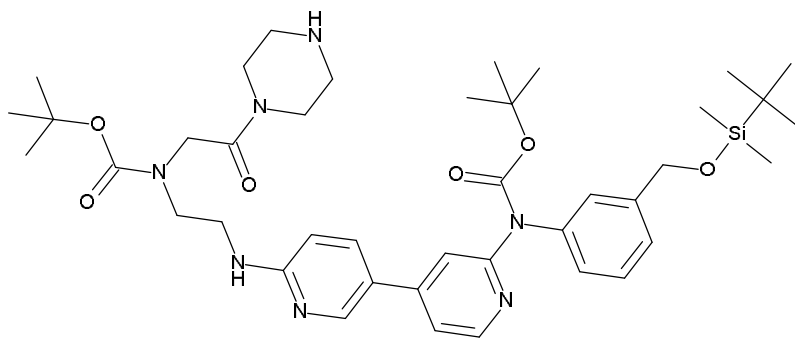
- 10 Se agitaron prod. int. 312 (580 mg; 0.91 mmol), éster fenilmetílico del ácido 4-(2-cloroacetil)-1-piperazincarboxílico (0.44 g; 1.2 mmol) y K₂CO₃ (0.25 g; 1.8 mmol) en DMF (9 mL) a t.a. durante 90 min. Se añadió tiofenol (0.28 mL; 2.7 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 3 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron.
- 15 Se purificó el residuo mediante CL preparativa sobre (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g, MERCK). Fase móvil (NH₄OH/DCM/MeOH 0.1/93/7). Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 380 mg de prod. int. 313 (58.5%).

d) Preparación del prod. int. 314



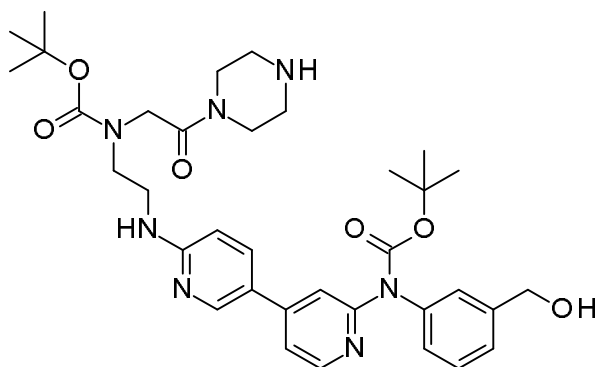
- 20 Se agitaron prod. int. 313 (370 mg; 0.52 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (227 mg; 1 mmol) en DCM (10 mL) a t.a. durante la noche. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante CL preparativa (sílice de estabilidad, 5 µm, 150 x 30.0 mm, gradiente de fase móvil de desde DCM puro hasta DCM/MeOH/NH₄OH 85/15/0.5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente proporcionando 380 mg de prod. int. 314 (80.1%).

e) Preparación del prod. int. 315



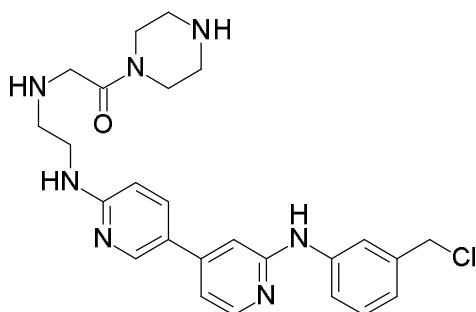
Se hidrogenó una solución de prod. int. 314 (380 mg; 0.42 mmol) en MeOH (12 mL) a t.a. con Pd/C (35 mg) como catalizador a presión atmosférica de gas H₂. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 12 h. Se separó el sólido por filtración sobre un lecho de Celite®. Se lavó el Celite® con DCM/MeOH. Se evaporó el filtrado proporcionando 260 mg de prod. int. 315 (aceitoso).

f) Preparación del prod. int. 316



Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (0.67 mL; 0.67 mmol) gota a gota a una solución de prod. int. 315 (0.26 g; 0.34 mmol) en THF (10 ml) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 1 h. Se añadió agua y se evaporó el THF. Se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante CL preparativa sobre (SiOH irregular, 15-40 µm, 24g). Fase móvil (desde DCM puro hasta NH₄OH/DCM/MeOH 0.5/82/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar 150 mg de prod. int. 316 (67.6%).

g) Preparación del prod. int. 317

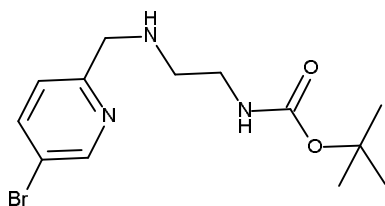


Sal de HCl

Se añadió SOCl₂ (827 µL; 11.3 mmol) gota a gota a una solución con agitación de prod. int. 316 (150 mg; 0.23 mmol) en DCE (25 mL) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 3 h. Se evaporó el disolvente hasta sequedad proporcionando 133 mg de prod. int. 317 en bruto que se utilizó como tal sin purificación para la siguiente etapa de reacción.

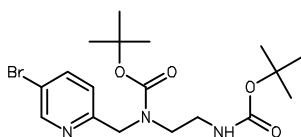
Ejemplo A35

a) Preparación del prod. int. 318



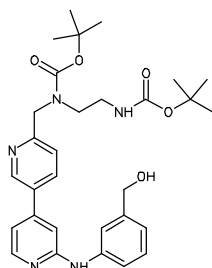
- 5 Se añadieron éster 1,1-dimetiletilico del ácido *N*-(2-aminoetil)-carbámico (17.73 g; 110.64 mmol) y MgSO_4 (19.025 g; 158.06 mmol) a una solución de 5-bromo-2-piridin-carboxaldehído (20 g; 105.37 mmol) en DCM (500 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a t.a. bajo atmósfera de N_2 . Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (29.033 g; 136.985 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y se recogió la fase orgánica, se secó y se evaporó. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 9/1 de DCM/MeOH). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 18.3 g de prod. int. 318 (51.5 %).

b) Preparación del prod. int. 319



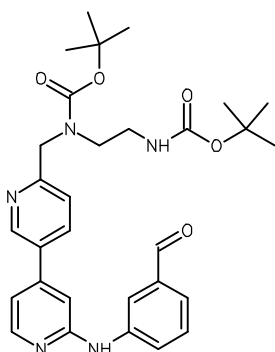
- 10 Se añadió éster *C,C'*-bis(1,1-dimetiletilico del ácido dicarbónico (267.174 g; 1224.18 mmol) a una solución de prod. int. 318 (210 g; 489.672 mmol) en DCM (1500 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se añadió agua y se separó la fase orgánica, se secó y se evaporó. Se agitó el producto intermedio en bruto con terc-butil metil éter, se filtró y se secó el sólido. Rendimiento: 126 g de prod. int. 319 (58 %).

15 c) Preparación del prod. int. 320



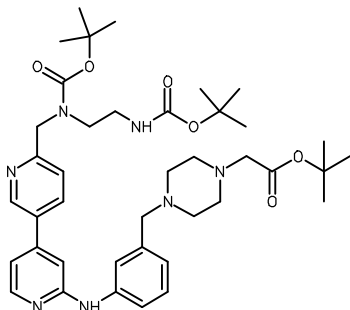
- 20 Se agitó una mezcla de prod. int. 319 (10 g; 23.238 mmol), prod. int. 249 (6.8 g; 25.076 mmol), PdCl_2dppf (1.7 g; 2.323 mmol) y Na_2CO_3 (7.37 g; 69.535 mmol) en dioxano (225 ml) y agua (75 ml) a 90 °C durante 3 h bajo flujo de N_2 . Se filtró la mezcla. El filtrado se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/PE 1/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 11.5 g de prod. int. 320 (90 %).

d) Preparación del prod. int. 321



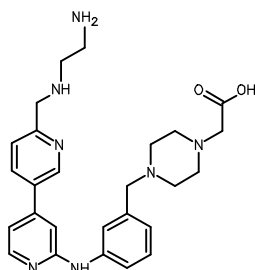
Se disolvió prod. int. 320 (21.5 g; 39.115 mmol) en DCM (500 ml). Se añadió MnO₂ (28 g; 322.061 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante toda la noche. Se sometió la mezcla a reflujo durante 4 h. Se filtró la mezcla. El filtrado se concentró. Rendimiento: 19 g de prod. int. 321 (88.6 %).

e) Preparación del prod. int. 322



Se disolvió prod. int. 321 (19 g; 34.694 mmol) en DCE (300 ml). Se añadieron éster 1,1-dimetiletilico del ácido 1-piperazinacético (11.78 g; 58.818 mmol) y ácido acético (4.24 g; 70.605 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo durante 6 h y después se enfrió hasta t.a. Se añadió NaBH(OAc)₃ (10 g; 47.183 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante toda la noche. La mezcla se trató con agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. Se utilizó el producto intermedio en bruto directamente para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. Rendimiento: 33 g de prod. int. 322.

e) Preparación del prod. int. 323



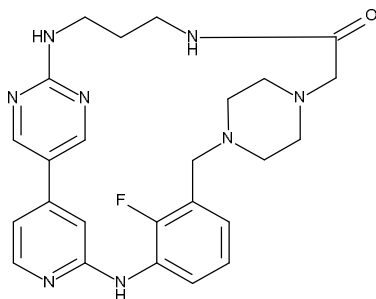
Sal de TFA

Se disolvió prod. int. 322 (24 g; 32.79 mmol) en TFA (70 ml) y DCM (200 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 15 g de producto intermedio 323 en bruto que se usó directamente como tal para la siguiente etapa de reacción.

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

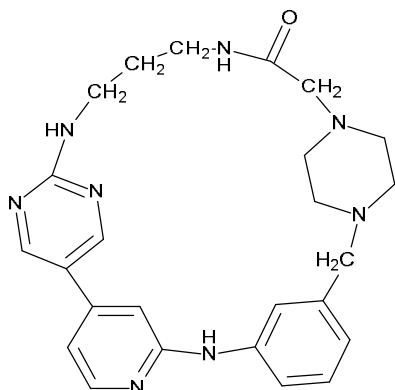
Preparación del compuesto 1



Se añadió DECP (0.73 ml; 4.88 mmol) a una solución de prod. int. 39 (1.211 g) y Et₃N (0.679 ml; 4.88 mmol) en DMF (72.477 ml) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se disolvió el residuo en 100 ml de agua. Se alcalizó la fase acuosa con solución sat. de NaHCO₃ (acuosa). Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 50 ml). Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó y se purificó el residuo mediante HPLC prep. sobre (RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm). Fase móvil (solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN). Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. Rendimiento: 103 mg del compuesto 1.

Ejemplo B2

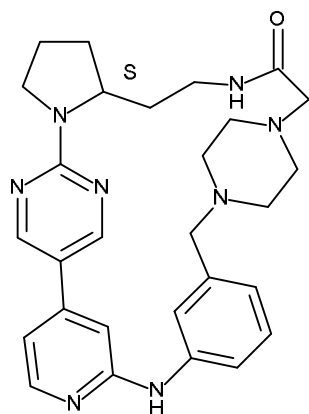
Preparación del compuesto 33



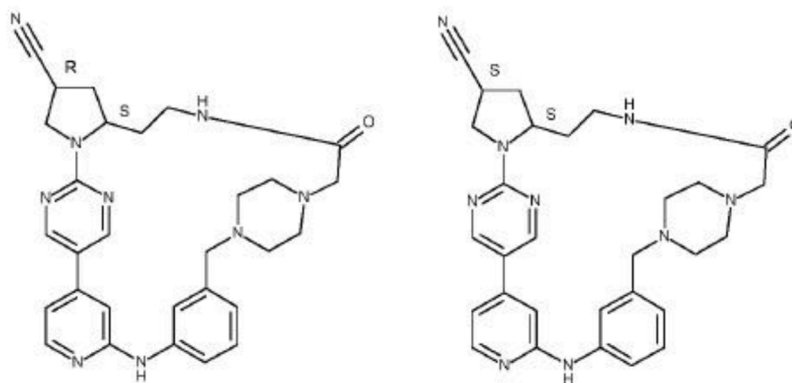
Se añadió cianofosfonato de dietilo (1.039 ml; 6.254 mmol) a una solución con agitación de prod. int. 90 (3.17 g) y Et₃N (8.694 ml; 62.545 mmol) en DMF(140 ml) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 18 h. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción. Se agitó esta mezcla durante 10 min y después se diluyó con agua y una mezcla del 10% de MeOH y el 90% de DCM. Se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa dos veces más con una mezcla del 10% de MeOH y el 90% de DCM. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporaron los disolventes del filtrado. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. sobre (RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm). Fase móvil (solución de NH₄Ac al 0.5% en agua + el 10% de ACN, ACN). Se alcalizaron las fracciones combinadas con amoníaco y se evaporaron hasta que sólo quedó agua. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. Rendimiento: 152 mg del compuesto 33.

Ejemplo B3

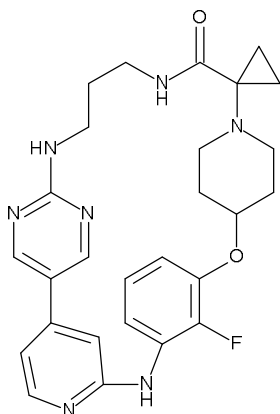
Preparación del compuesto 43



Se añadió una solución de prod. int. 129 (1.13 g; 2.20 mmol) en DMF (50 ml) gota a gota a una solución con agitación de DECP (1.80 ml; 11.0 mmol) y DIPEA (5 ml) en DMF (50 ml) a t.a. bajo atmósfera de N₂ a lo largo de un periodo de 1 h. Se evaporó el disolvente. Se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (columna: synergi 20*250 mm, fase móvil A: agua purificada (que contenía TFA al 0.1%), fase móvil B: ACN, gradiente: del 0-25% (% de B). Se añadió una solución de NaHCO₃ para ajustar el pH > 7. Se concentró el disolvente y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Se lavaron las fases orgánicas deseadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: compuesto 43 (0.4427 g; 40%).

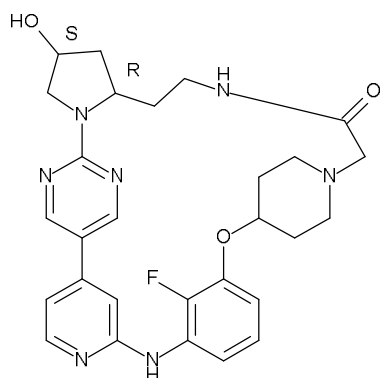
Ejemplo B4**Compuesto 77****Compuesto 78**Preparación de los compuestos 77 y 78

Se agitaron prod. int. 190 (118.5 mg; 0.2 mmol), NaCN (100 mg; 2.041mmol) y DMSO (2 ml) a 90 °C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo (150 mg) mediante HPLC prep. sobre (RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm). Fase móvil (solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN). Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. Este segundo residuo todavía contenía 2 isómeros. Se purificó el segundo residuo mediante SFC prep. (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm), Fase móvil: CO₂, EtOH con iPrNH₂ al 0.2%). Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo, proporcionando 1 mg de compuesto 78 (1%) y 18 mg de compuesto 77 (17%).

Ejemplo B5Preparación del compuesto 89

Se añadió una solución de prod. int. 205 (1.406 g) en DMF (70 ml) gota a gota a una solución con agitación de DECP (1.71 g; 10.5 mmol) y DIPEA (2.71 g) en DMF (80 ml) a t.a. bajo atmósfera de N₂ a lo largo de un periodo de 1 h. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado y se purificó el sólido mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (columna: Gemini 150*30 mm, 5 µm, velocidad de flujo: 35 ml/min, fase móvil A: agua purificada (que contenía TFA al 0.1%), fase móvil B: ACN, gradiente: del 12-42% (% de B). Se añadió solución de NaHCO₃ para ajustar el pH > 7. Se concentró este disolvente y se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 217.90 mg de compuesto 89.

Ejemplo B5aPreparación del compuesto 98

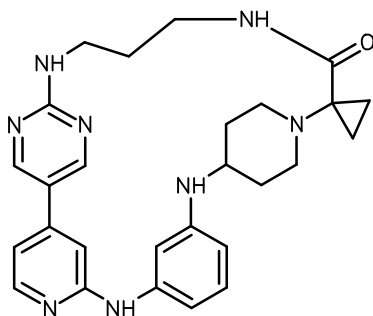


Se agitó prod. int. 215a (0.4 g; 0.309 mmol) en HCl 1 N (20 ml) a t.a. durante 30 min.

- 5 Se lavó la fase acuosa con DCM. Se añadió una solución de NaHCO_3 a la fase acuosa para ajustar el pH a 7-8. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (columna: Gemini 250*20mm, 5 μm , velocidad de flujo: 25 ml/min, fase móvil A: agua purificada (que contenía TFA al 0.1%), fase móvil B: ACN, gradiente: del 2-32% (% de B). Se añadió una solución de NaHCO_3 para ajustar el pH > 7. Se concentró este disolvente y se separó el precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío. Rendimiento: 46.50 mg de compuesto 98 (28.1%).

Ejemplo B6

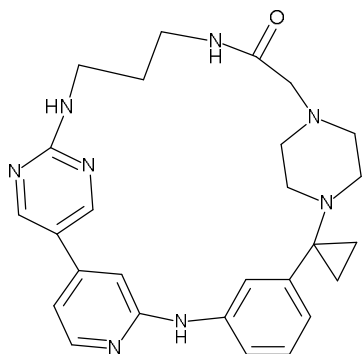
10 Preparación del compuesto 100



- 15 Se añadió una solución de prod. int. 232 (480.99 mg) en DMF (50 ml) gota a gota a una solución con agitación de DECP (780.5 mg; 4.785 mmol) y DIPEA (1.237 g; 9.57 mmol) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 a lo largo de un periodo de 1 h. Se evaporó el disolvente. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC (columna: Synergi 150*30 mm, 5 μm , velocidad de flujo: 30 ml/min, fase móvil A: agua purificada (que contenía TFA al 0.1%), fase móvil B: ACN, gradiente: del 3-33% (% de B). Se añadió solución de NaHCO_3 para ajustar el pH > 7. Se concentró este disolvente y se separó el precipitado por filtración y se lavó con agua. Se secó el sólido. Rendimiento: 0.1162 g de compuesto 100.

Ejemplo B7

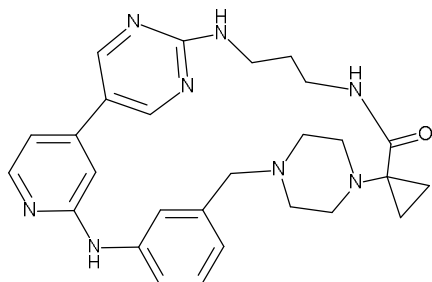
20 Preparación del compuesto 73



Se añadió cianofosfonato de dietilo (0.487 ml; 2.932 mmol) a una solución con agitación de prod. int. 186 (0.801 g) y Et₃N (1.019 ml; 7.331 mmol) en DMF (30 ml) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 1 h. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante HPLC prep. sobre (Uptisphere C18 ODB - 10 µm, 200 g, 5 cm). Fase móvil (solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN), proporcionando compuesto 73 (100 mg).

5 Ejemplo B8

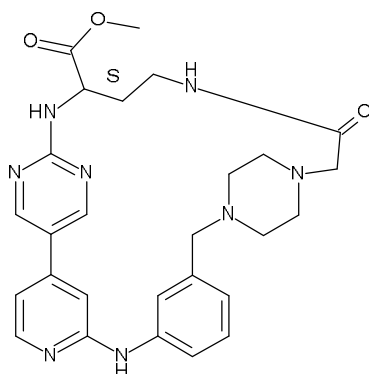
Preparación del compuesto 107



Se añadió cianofosfonato de dietilo (0.137 ml; 0.827 mmol) gota a gota a una solución con agitación de prod. int. 253 (337 mg) y Et₃N (0.574 ml; 4.133 mmol) en DMF (20 ml) a t.a. Tras la adición se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se evaporaron los disolventes. Se disolvió el residuo en DCM con algo de MeOH y después se lavó con una solución acuosa de Na₂CO₃ al 10%, se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporaron los disolventes del filtrado. Se disolvió el residuo en DCM y se purificó sobre una columna de SiO₂, tipo Grace Reveleris SRC, 4 g, Si 40, con un sistema de purificación Armen Spot II Ultimate utilizando DCM, MeOH y NH₃ 7 N en MeOH como eluyentes en un gradiente partiendo desde el 100% de DCM yendo hasta el 5% de MeOH y el 95% de DCM y terminando con el 5% de MeOH y el 5% de NH₃ 7 N en MeOH y el 90% de DCM. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se evaporaron los disolventes proporcionando 151 mg de compuesto 107.

Ejemplo B9

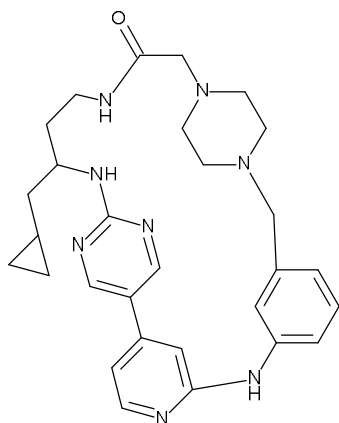
Preparación del compuesto 116



Bajo atmósfera de N₂, se añadió prod. int. 263 (1.5 g) en DMF (75 ml) gota a gota a una solución de DECP (1.53 g; 9.4 mmol) y DIPEA (3.3 ml; 18.8 mmol) en DMF (75 ml) a t.a. a lo largo de 1 h. Se agitó la mezcla resultante durante 30 min. Se eliminó el disolvente a vacío y se vertió el residuo en agua. Se filtró el precipitado y se secó para dar 1.1 g de producto en bruto. Se purificaron 0.3 g de producto en bruto mediante columna de HPLC prep.: YMC-pack ODS-AQ 150*30 mm*5 µm. Fase móvil: del 10-30% de ACN% (TFA al 0.1%). Velocidad de flujo: 30 ml/min. Se recogieron las fracciones deseadas y se eliminó el ACN a vacío. Se ajustó la fase acuosa hasta pH >7 y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar 100.2 mg de compuesto 116.

Ejemplo B10

Preparación del compuesto 125

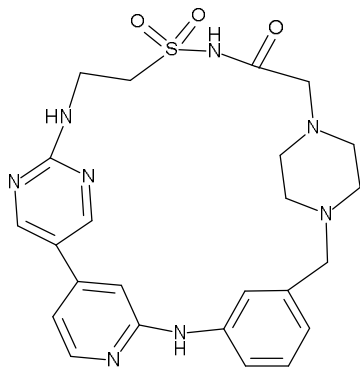


Se añadió cianofosfonato de dietilo (0.0851 ml; 0.512 mmol) a DMF (50 mL). Se añadieron una solución de prod. int. 269 (0.20 g) en DMF (100 mL) y Et₃N (0.712 ml; 5.12 mmol) gota a gota a lo largo de un periodo de 30 min a t.a. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 h a t.a.

- 5 Se evaporó la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en solución de NaHCO₃ sat., DCM y iPrOH. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice: gradiente de eluyentes del 100% al 85% de DCM / del 0% al 15% de MeOH-NH₃. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Volvió a purificarse el residuo mediante SFC prep. (fase estacionaria: Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm), fase móvil: CO₂, iPrOH con iPrNH₂ al 0.2%). Se recogieron las
- 10 fracciones deseadas, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. Rendimiento: 6 mg de compuesto 125.

Ejemplo B11

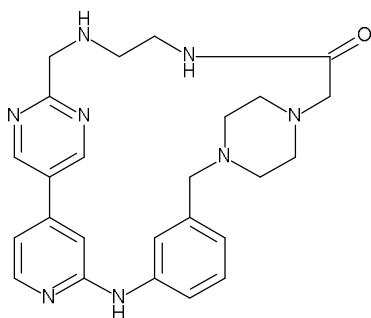
Preparación del compuesto 126



- 15 Se agitó una mezcla de prod. int. 271 (0.15 g; 0.285 mmol) y HATU (0.162 g; 0.427 mmol) en DIPEA (0.245 ml; 1.42 mol) y DMF (7.5 ml) a t.a. durante 18 h. Se evaporaron los disolventes. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. sobre RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm. Fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 7 mg de compuesto 126 (4.8 %).

Ejemplo B12

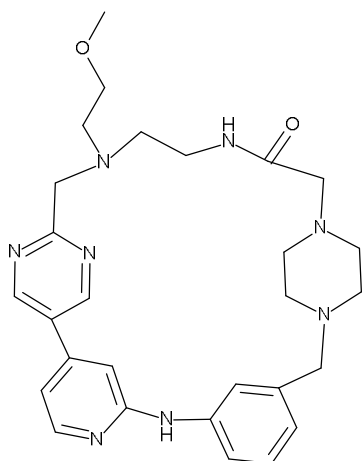
- 20 Preparación del compuesto 127



Se añadió cianofosfonato de dietilo (0.0272 ml; 0.164 mmol) a una solución de prod. int. 278 (39.08 mg) y Et₃N (0.228 ml; 1.64 mmol) en DMF (3.671 ml) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 1 h para dar una mezcla de reacción que contenía compuesto 127 que se utilizó como tal en la siguiente etapa de reacción.

5 Ejemplo B13

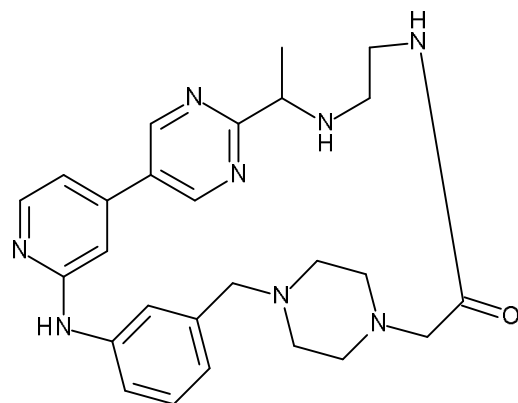
Preparación del compuesto 129



10 Se añadió cianofosfonato de dietilo (23.5 µl; 0.142 mmol) gota a gota a una solución con agitación de prod. int. 285 (86 mg) y Et₃N (98.4 µl; 0.708 mmol) en DMF (4 ml) a t.a. Tras la adición se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se evaporaron los disolventes. El residuo se purificó mediante HPLC Prep (fase estacionaria: RP SunFire Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm) (fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 8 mg de compuesto 129.

Ejemplo B14

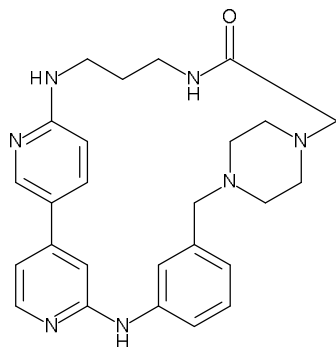
Preparación del compuesto 132



Se añadió prod. int. 296 (6.69 mg; 8 mmol) en DMF (300 ml) gota a gota en la solución de DECP (6.55 g; 40 mmol) y DIPEA (13.66 ml; 80 mmol) en DMF (300 ml) a t.a. a lo largo de 1 h bajo atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla resultante durante 30 min. Se eliminó el disolvente a vacío y se vertió el residuo en agua. Se filtró el precipitado y se secó. Se lavó el producto en bruto con NaHCO₃ ac., H₂O, MTBE y DCM para dar 1.2 g de compuesto 132.

5 Ejemplo B15

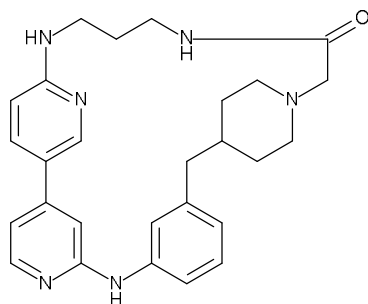
Preparación del compuesto 67



10 h y después se evaporó. Se purificó el residuo mediante CL preparativa sobre (SiOH irregular, 15-40 μ m, 300 g, MERCK). Fase móvil (el 0.5% de NH_4OH , el 93% de DCM, el 7% de MeOH) y después volvió a purificarse mediante SFC aquiral sobre (AMINO 6 μ m, 150 x 21.2 mm). Fase móvil (el 0.3% de isopropilamina, el 75% de CO_2 , el 25% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras, se evaporaron y se agitaron en DIPE/ACN. Se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando 412 mg de compuesto 67.

15 Ejemplo B16

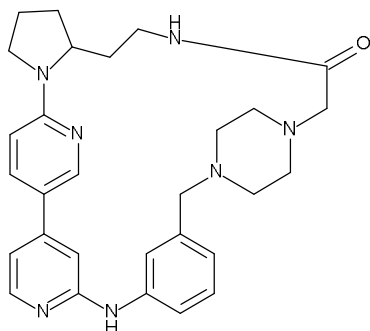
Preparación del compuesto 140



20 4 h. Después se evaporó el DMF. Se purificó el residuo mediante CL preparativa sobre (sílice de estabilidad, 5 µm, 150 x 30.0 mm). Fase móvil (gradiente de desde NH₄OH/DCM/MeOH 0.2/98/2 hasta NH₄OH/DCM/MeOH 1.2/88/12). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Se liofilizó el residuo con agua/ACN, proporcionando 18 mg de compuesto 140 como un polvo blanco.

Ejemplo B17

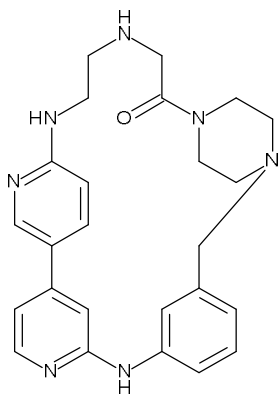
25 Preparación del compuesto 141



5 Se añadió K_2CO_3 (1.18 g; 8.51 mmol) a una solución de prod. int. 310 (249 mg) en DMF (50 mL) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 3 h. Se añadieron agua y DCM. Se extrajo la mezcla con DCM (3 veces). Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante CL preparativa sobre (sílice de estabilidad, 5 μm , 150 x 30.0 mm). Fase móvil (gradiente de desde $NH_4OH/DCM/MeOH$ 0.2/98/2 hasta $NH_4OH/DCM/MeOH$ 1.2/88/12). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 86 mg de compuesto 141 como un polvo blanquecino.

Ejemplo B18

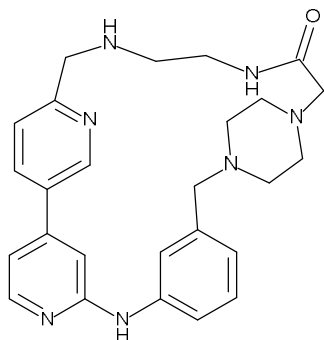
Preparación del compuesto 144



10 Se añadió K_2CO_3 (686 mg; 5 mmol) a una solución de prod. int. 317 (133 mg) en DMF (35 mL) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 3 h y después a 70 °C durante 18 h. Se evaporó la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante CL preparativa (sílice de estabilidad, 5 μm , 150 x 30.0 mm, gradiente de fase móvil de desde DCM puro hasta $DCM/MeOH/NH_4OH$ 90/10/0.1). Se evaporaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Volvió a purificarse este residuo mediante CL preparativa sobre (sílice de estabilidad, 5 μm , 150x30.0 mm). Fase móvil (gradiente de desde $NH_4OH/DCM/MeOH$ 0.2/98/2 hasta $NH_4OH/DCM/MeOH$ 1.2/88/12). Se evaporaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar 19 mg de compuesto 144.

Ejemplo B19

Preparación de compuesto 145a



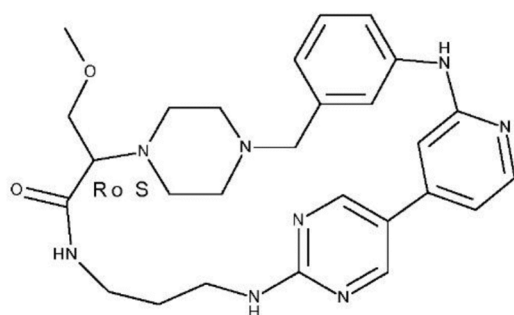
20

A una solución de DECP (22.488 ml; 150 mmol) y DIPEA (60 ml; 344.467 mmol) en DMF (750 ml) se le añadió gota a gota una solución de prod. int. 323 (15 g) en DMF (750 ml) durante 2 h. Se agitó la mezcla a t.a. durante 30 minutos y después se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución sobre DIA101810 C18 (tipo de columna C18) (eluyente: $(\text{NH}_3$ al 0.5% en H_2O)/ACN 35/65 v/v). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1.992 g de compuesto 145a.

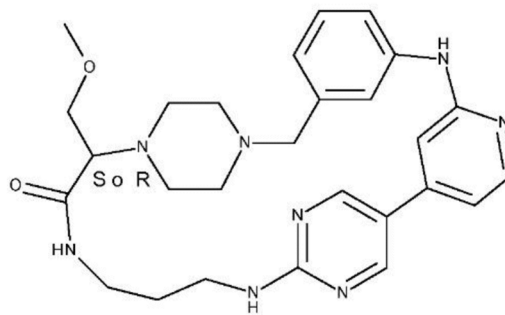
C. Reacciones de conversión y separaciones quirales de compuestos finales

Ejemplo C1

a) Preparación de los compuestos 5 y 6



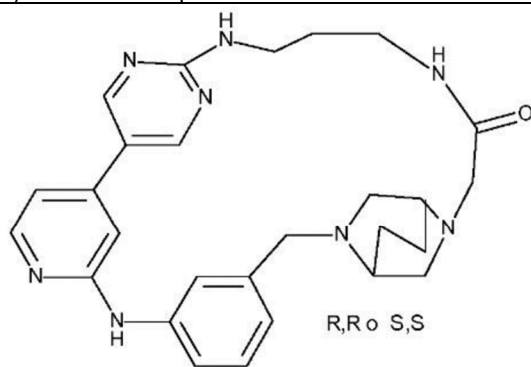
Compuesto 5



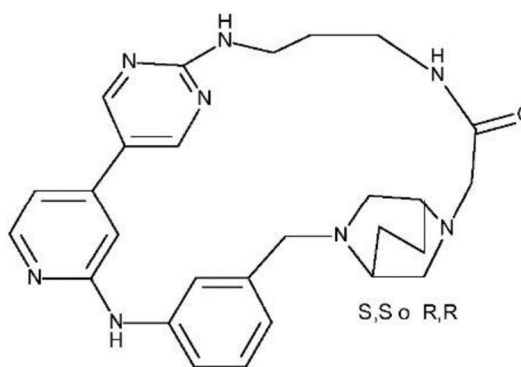
Compuesto 6

- 10 Se separó el compuesto 31 (200 mg) mediante separación por SFC sobre Chiralcel OJ, 20 μm ; CO_2 supercrítico / MeOH (DEA al 0.2%), v/v, 200 ml/min). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0.05 g de compuesto 6 (S o R) y 0.04 g de compuesto 5 (R o S).

b) Preparación de los compuestos 25 y 26



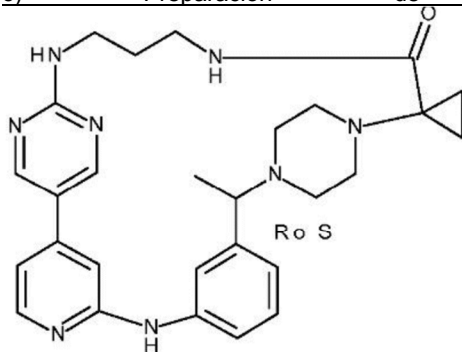
Compuesto 25



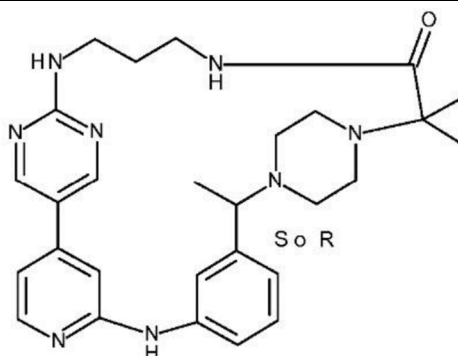
Compuesto 26

- 15 Se separó el compuesto 24 (500 mg) mediante separación por SFC sobre Chiralcel OJ, 20 μm ; CO_2 supercrítico / MeOH (DEA al 0.2%), v/v, 200 ml/min). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0.14 g de compuesto 26 y 0.148 g de compuesto 25.

c) Preparación de los compuestos 22 y 23



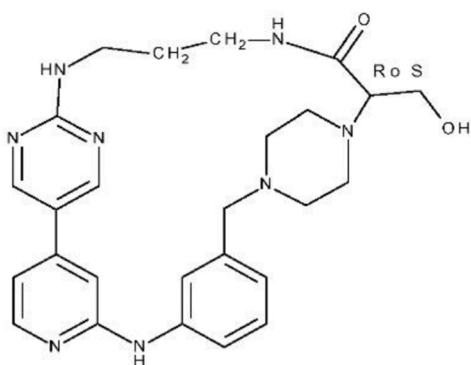
Compuesto 22



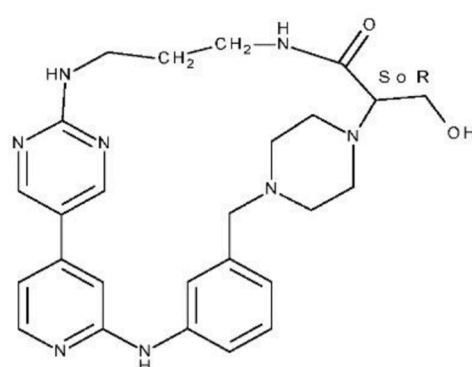
Compuesto 23

Se separó el compuesto 21 mediante SFC (columna: OD-H 250×30 mm de D.I., 10 µm, velocidad de flujo: 80 ml/min, fase móvil A: CO₂ supercrítico / MeOH (NH₃H₂O al 0.2%) 50/50. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0.4 g de compuesto 22 y 0.12 g de compuesto 23.

d) Preparación de los compuestos 2 y 3



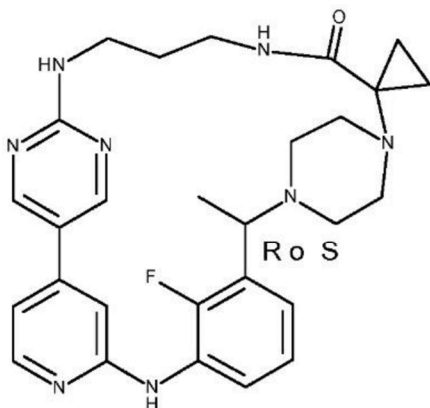
Compuesto 3



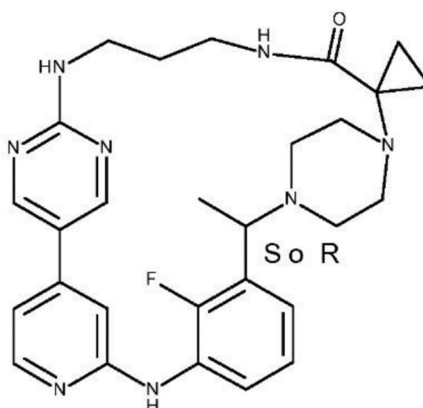
Compuesto 2

Mediante métodos de separación por SFC similares a los descritos anteriormente, se separó el compuesto 30 para dar sus enantiómeros, compuestos 2 (37.9 mg) y 3 (49 mg).

e) Preparación de los compuestos 11 y 12



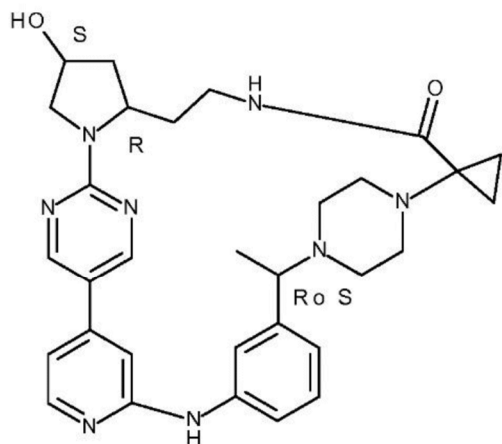
Compuesto 11



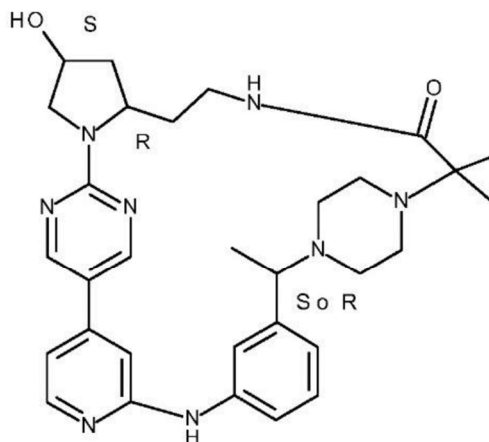
Compuesto 12

Mediante métodos de separación por SFC similares a los descritos anteriormente, se separó el compuesto 32 (500 mg) para dar sus enantiómeros, compuestos 11 (210 mg) y 12 (36 mg).

f) Preparación de los compuestos 65 y 66



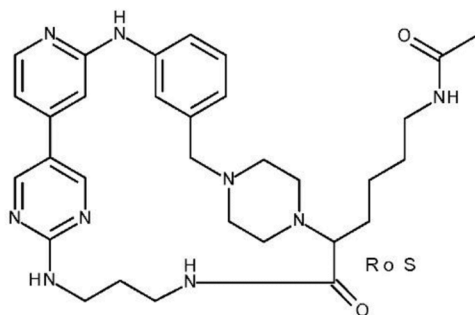
Compuesto 65



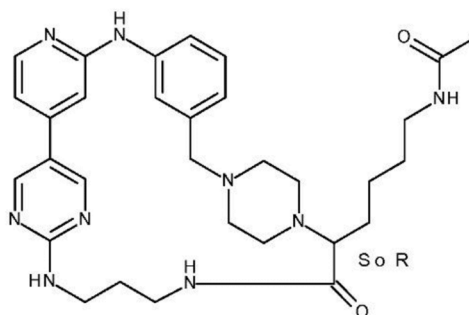
Compuesto 66

Mediante métodos de separación por SFC similares a los descritos anteriormente, se separó el compuesto 58 para dar los compuestos 65 (345.6 mg) y 66 (93.4 mg).

5 g) Preparación de los compuestos 109 y 110



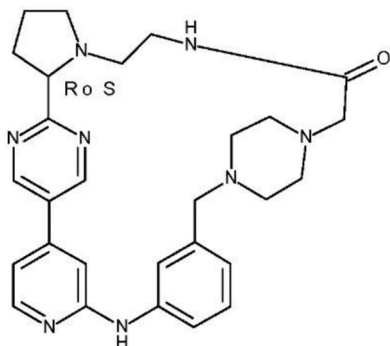
Compuesto 109



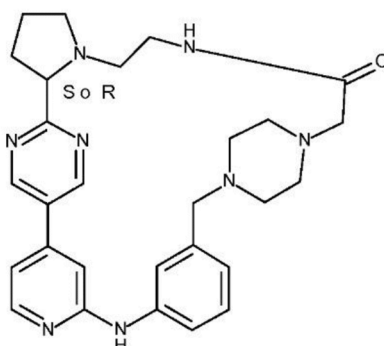
Compuesto 110

Mediante métodos de separación por SFC similares a los descritos anteriormente, se separó el compuesto 108 para dar los compuestos 109 y 110.

h) Preparación de los compuestos 138 y 139



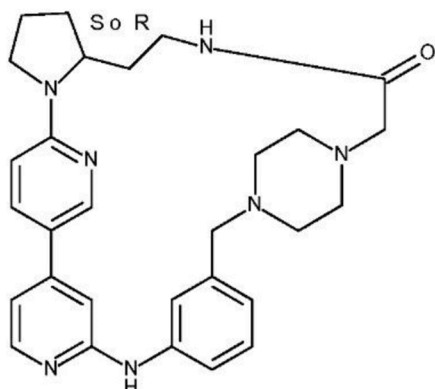
Compuesto 138



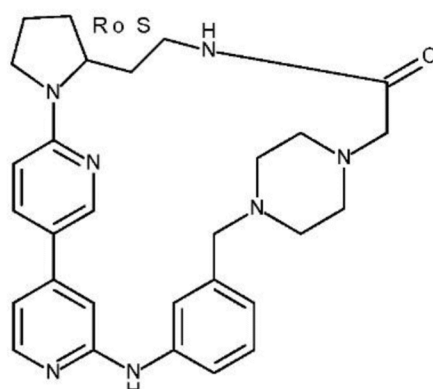
Compuesto 139

Mediante métodos de separación por SFC similares a los descritos anteriormente, se separó el compuesto 135 para dar los compuestos 138 y 139.

i) Preparación de los compuestos 142 y 143



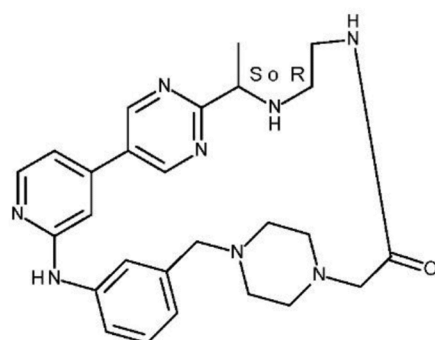
Compuesto 142



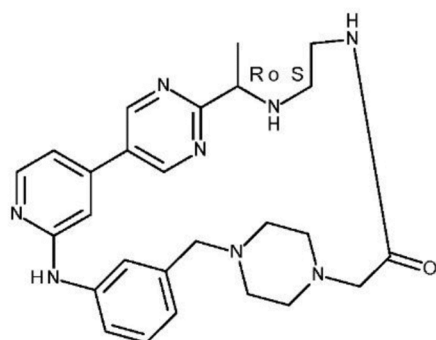
Compuesto 143

Se separó el compuesto 141 mediante SFC quiral (columna: Chiralpak AD-H 5 μ m, 250×20 mm). Fase móvil: el 0.3% de isopropilamina, el 55% de CO₂, el 45% de iPrOH. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 30 mg de compuesto 142 y 30 mg de compuesto 143.

j) Preparación de los compuestos 133 y 134



Compuesto 133

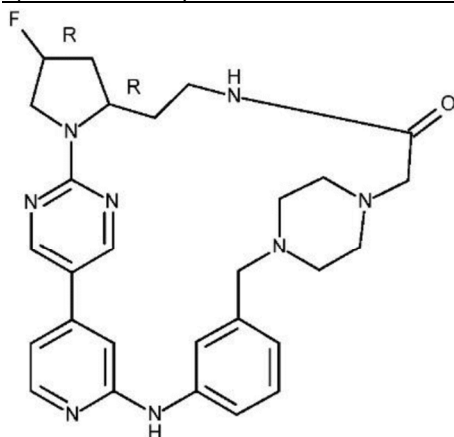


Compuesto 134

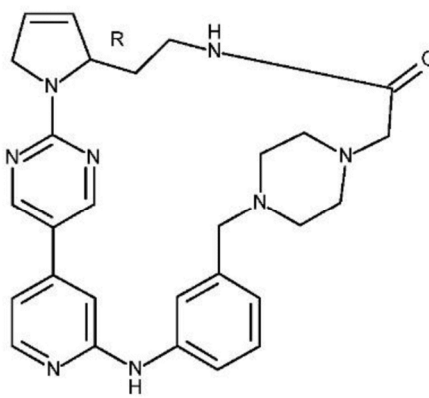
Se separó el compuesto 132 para dar los compuestos 133 y 134 mediante HPLC quiral. (Se utilizó el compuesto 134 para la preparación del compuesto 137).

Ejemplo C2

a) Preparación de los compuestos 80 y 81



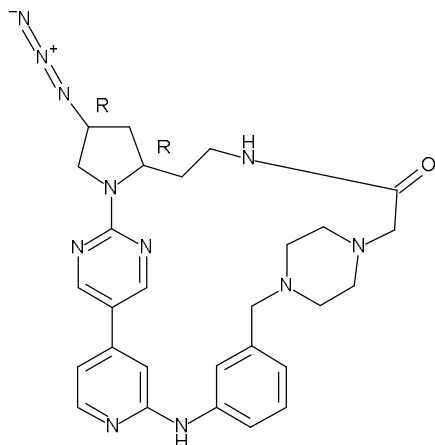
Compuesto 80



Compuesto 81

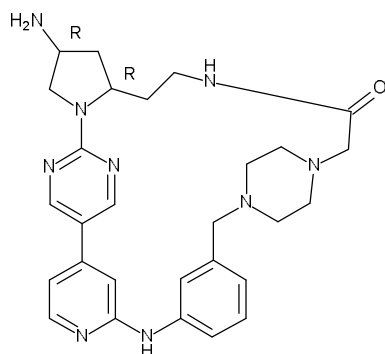
- 5 Se agitó compuesto 55 (514.6 mg; 1 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C bajo flujo de N₂. Se añadió DBU (2283.6 mg; 15 mmol). Después se añadió XtalFluor-E® (1144 mg; 5 mmol). Se continuó la agitación a -78 °C durante 30 min y después se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua, se basificó con NaHCO₃ y se extrajo 3 veces con DCM. Se secó la fase orgánica con MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyentes: 90/10 de DCM/MeOH). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron. Se purificó el residuo (2.8 g) mediante HPLC prep. sobre (RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm). Fase móvil (solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN). Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo, proporcionando 41 mg de compuesto 80 (8 %) y 64 mg de compuesto 81 (13 %).

10 b) Preparación del compuesto 82



- 15 Se agitaron compuesto 55 (514.6 mg; 1 mmol), PPh₃ (2623 mg; 10 mmol) y DPPA (2752 mg; 10 mmol) en THF (25 ml) a t.a. Se añadió DIAD (2022 mg; 10 mmol) gota a gota. Se continuó la agitación durante 16 h. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se agitó el residuo en DIPE y se separó el precipitado por filtración. Se agitó el precipitado en ACN durante 16 h y se filtró. Se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se purificó este residuo (2.8 g) mediante HPLC prep. sobre (RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm). Fase móvil (solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH). Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. Volvió a purificarse esta fracción utilizando ACN en lugar de MeOH como disolvente. Rendimiento: 292 mg de compuesto 82 (54 %).
- 20 Se preparó compuesto 83 de acuerdo con un protocolo de reacción análogo.

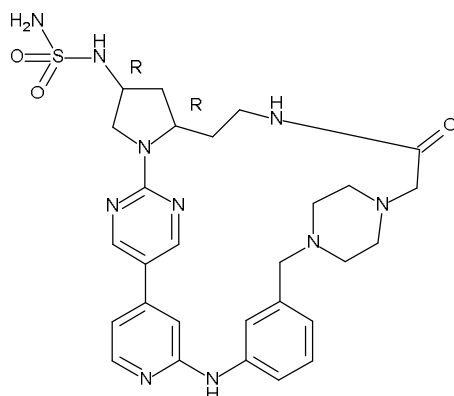
c) Preparación del compuesto 84



- 25 Se hidrogenó compuesto 82 (156 mg; 0.289 mmol) en 20 ml de MeOH bajo 1 atm. de gas H₂ a t.a. con 100 mg de Pt al 5% sobre carbón activado como catalizador. El catalizador se separó mediante filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó mediante HPLC Prep (fase estacionaria: RP SunFire Prep C18 OBD-10 µm, 30x 150 mm), fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, produciendo 47 mg de compuesto 84 (31.6 %).

Se preparó compuesto 85 de acuerdo con un protocolo de reacción análogo.

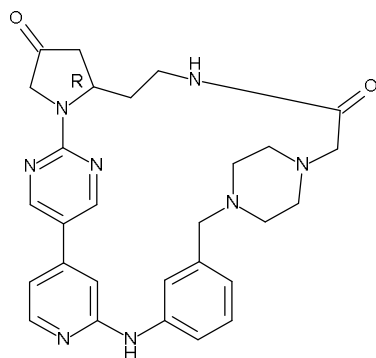
d) Preparación del compuesto 86



- 5 Se agitaron compuesto 84 (65 mg; 0.127 mmol) y sulfamida (121.6 mg; 1.265 mmol) en 1,4 dioxano (3 ml) a 80 °C durante 16 h. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC Prep (fase estacionaria: RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm). Fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN). Se recogieron las fracciones deseadas, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. Rendimiento: 50 mg de compuesto 86 (66.7 %).

Se preparó compuesto 87 de acuerdo con un protocolo de reacción análogo.

e) Preparación del compuesto 88

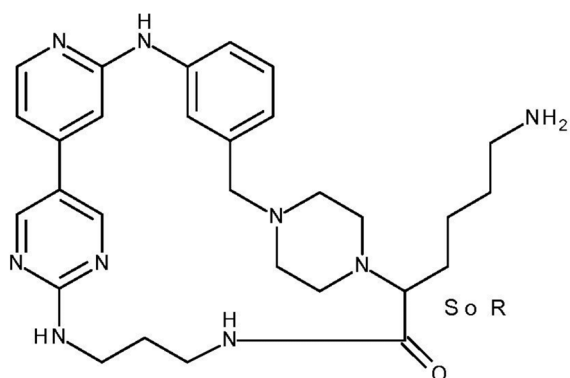


- 10 Se agitó cloruro de oxalilo (5 ml; solución 2 M en DCM; 10 mmol) en DCM (10 ml) a -78 °C bajo atmósfera de N₂. Se añadió DMSO (1562.7 mg; 20 mmol) en DCM (10 ml) gota a gota. Tras 5 min. se añadió compuesto 55 (103 mg; 0.2 mmol) en DCM (3 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 1 h. Después se añadió Et₃N (3035.7 mg; 30 mmol) en DCM (2 ml) gota a gota. Se aumentó la temperatura hasta t.a. durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica con MgSO₄, se filtró y se evaporó.
- 15 Se purificó el residuo (200 mg) mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP SunFire Prep C18 OBD-10 µm, 30x 150 mm), fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron.

- 20 Volvió a purificarse el residuo mediante SFC prep. (fase estacionaria: Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm), fase móvil: CO₂, MeOH con iPrNH₂ al 0.2%). Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo, proporcionando 9 mg de compuesto 88 (8.8 %).

Ejemplo C3

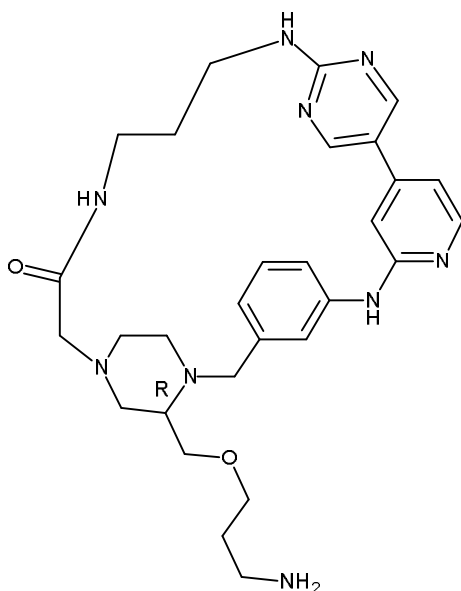
a) Preparación del compuesto 112



Se sometió una solución de compuesto 110 (170 mg; 0.297 mmol) en HCl 4 M (17 ml) a reflujo durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío. volvió a purificarse el residuo sobre fase estacionaria de SFC prep.: Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm, fase móvil: CO₂, MeOH con iPrNH₂ al 0.2%. Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo, produciendo 45 mg del compuesto 112 deseado.

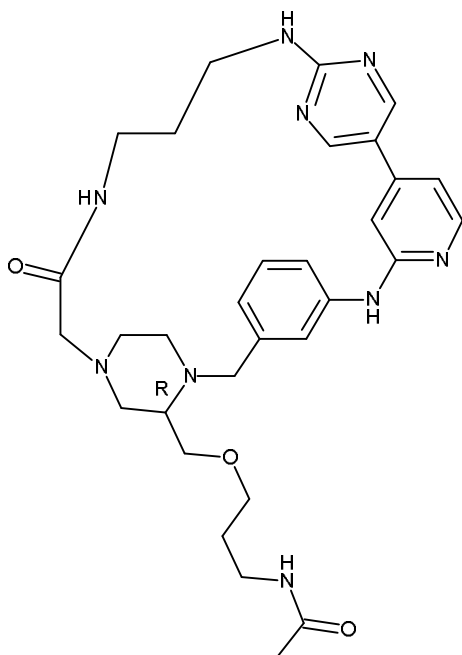
Ejemplo C4

a) Preparación del compuesto 114



Se hidrogenó una mezcla de compuesto 111 (350 mg; 0.646 mmol) en MeOH (20 ml) a 50 °C bajo presión atmosférica de gas H₂ gas con níquel de Raney (100 mg) como catalizador en presencia de NH₄OH (1 ml). Tras la captación de H₂ (2 eq.), se separó el sólido por filtración y se evaporó el filtrado. Se purificó el producto en bruto mediante columna de SFC: Chiralcel OD-H 150x4.6 mm de D.I., 5 µm, fase móvil: el 40% de etanol (etanolamina al 0.1%) en CO₂, velocidad de flujo: 2.35 mL/min y volvió a purificarse mediante HPLC prep. Condiciones para HPLC prep.: Columna: DYA101810 C18-10 µm (tipo de columna C18 con un tamaño de partícula de 10 µm). Fase móvil: gradiente del 5 al 35% de ACN y del 95 al 65% de sol. de TFA al 0.1% en agua. Velocidad de flujo: 80 ml/min. Se recogió la fracción deseada y se eliminó el ACN a vacío. Se ajustó la fase acuosa hasta pH>7 y se filtró el precipitado y se secó a vacío para dar 130 mg de compuesto 114 (37%).

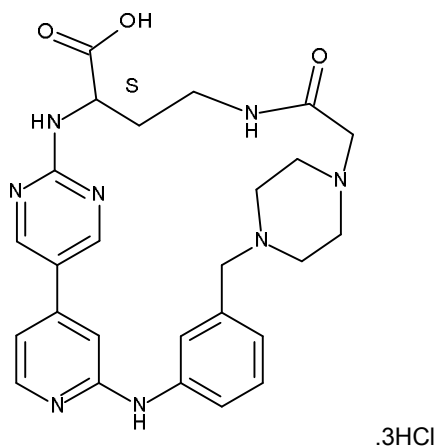
b) Preparación del compuesto 115



Se disolvió compuesto 114 (50 mg; 0.0916 mol) en THF (3 ml). Se añadieron anhídrido acético (9.3 mg; 0.092 mmol) y DIPEA (23.8 mg; 0.184 mmol). Se agitó la mezcla a t.a. durante 2 h. Se concentró la mezcla. Se recristalizó el residuo en EtOAc proporcionando 12.2 mg de compuesto 115 (22%).

5 Ejemplo C5

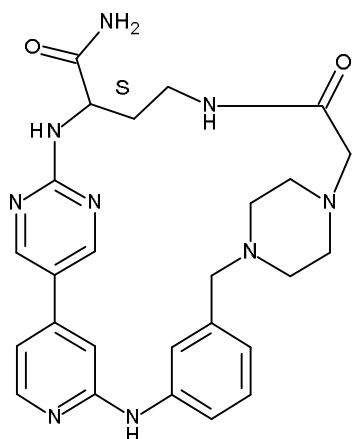
a) Preparación del compuesto 117



Se añadió NaOH (0.15 g) a compuesto 116 (0.8 g) en MeOH/H₂O 1/1 (10 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 4 h. Se eliminó el MeOH a vacío. Después se ajustó el pH hasta aproximadamente 7. Se evaporó la mezcla resultante a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH y se filtró. Se purificó el filtrado mediante HPLC prep. Columna: YMC-pack ODS-AQ 150*30 mm*5 µm. Fase móvil: gradiente del 5 al 25 % de ACN y del 95 al 75% de sol. de TFA al 0.1% en agua. Se recogió la fracción deseada y se eliminó el disolvente a vacío. Se agitó el residuo en HCl/dioxano (4 M) durante 30 min. Se eliminó el disolvente a vacío para dar 300 mg de compuesto 117.

Se prepararon compuesto 119 (partiendo de compuesto 118) y compuesto 120 utilizando un protocolo de reacción análogo al utilizado para el compuesto 117.

b) Preparación del compuesto 121



.3 TFA

5 Se agitó una mezcla de compuesto 117 (150 mg), sol. de amoníaco 4 M en THF (0.61 ml) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano (187 mg; 0.294 mmol) en DIPEA (0.218 ml; 1.225 mmol) y DMF (10 ml) a 20 °C durante la noche. Se eliminó el DMF a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC sobre Synergi (eluyente: ACN/(TFA al 0.5% en H₂O) a del 1% al 8%). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 6.3 mg de compuesto 121.

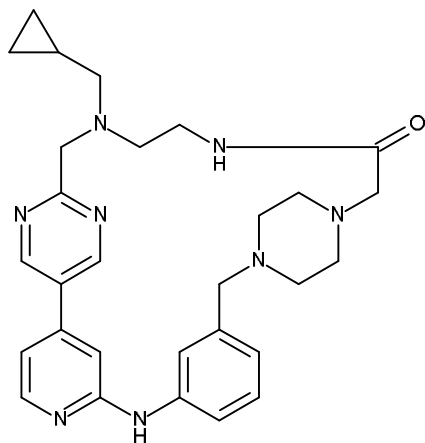
Se preparó el compuesto 122 utilizando un protocolo de reacción análogo al utilizado para el compuesto 121, pero se utilizaron compuesto 117 y metilamina como materiales de partida.

10 Se preparó el compuesto 123 utilizando un protocolo de reacción análogo al utilizado para el compuesto 121, pero se utilizó compuesto 119 como material de partida.

Se preparó el compuesto 124 utilizando un protocolo de reacción análogo al utilizado para el compuesto 121, pero se utilizaron compuesto 119 y metilamina como materiales de partida.

Ejemplo C6

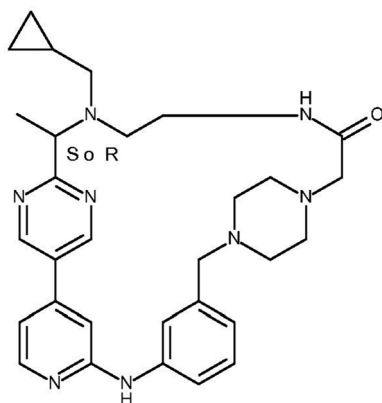
a) Preparación del compuesto 128



15 Se añadió bromuro de ciclopropilmetilo (44.281 mg; 0.328 mmol) a la mezcla de reacción que contenía compuesto 127 a 70°C. Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 4 h y después se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. sobre (RP Vydac Denali C18 – 10 µm, 200g, 5 cm). Fase móvil (solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN). Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo, proporcionando 4.8 mg de compuesto 128.

Ejemplo C7

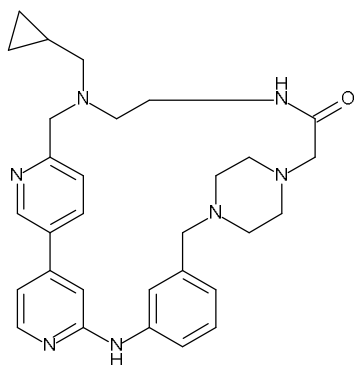
a) Preparación del compuesto 136



- 5 Se añadió bromuro de ciclopropilmetilo (288 mg; 2.13 mmol) a una solución de compuesto 133 (101 mg; 0.214 mmol) y DIPEA (0.737 ml; 4.274 mmol) en DMF (7 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 48 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, produciendo 55 mg de compuesto 136 (48.8 %).

Ejemplo C8

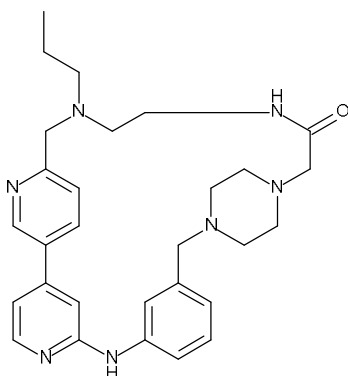
a) Preparación del compuesto 146



- 10 Se añadió bromuro de ciclopropilmetilo (44.65 mg; 0.331 mmol) disuelto en DMF (2 ml) en porciones a compuesto 145 (0.4 HCl) (99.785 mg) y DIPEA (0.228 ml; 1.323 mmol) en DMF (8 ml) a 60 °C a lo largo de 30 min. Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 16 h y después se evaporó. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. sobre (RP Vydac Denali C18 – 10 µm, 200g, 5cm). Fase móvil (solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN). Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo, proporcionando 45 mg de compuesto 146 (53.18 %).
- 15

Ejemplo C9

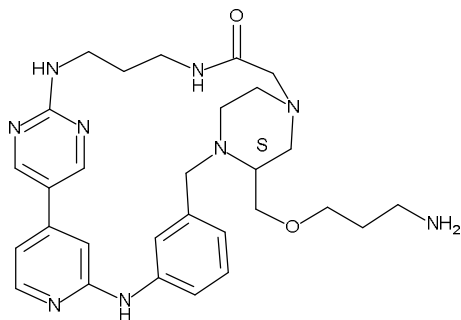
a) Preparación del compuesto 147



5 fracciones deseadas, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo, proporcionando 94 mg de compuesto 147 (56.76 %).

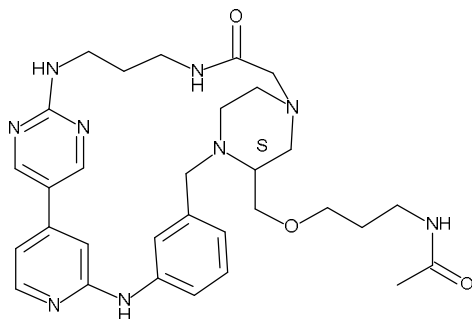
Ejemplo C10

a) Preparación del compuesto 148



10 Se hidrogenó una mezcla de compuesto 29 (1 g; 1.30 mmol) en MeOH (30 ml) a 50 °C bajo una presión de gas H₂
de 50 psi con níquel de Raney (0.5 g) como catalizador en presencia de NH₄OH al 25% (0.5 ml) durante la noche.
Tras la captación de H₂ (2 eq.), se separó el sólido por filtración y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo
mediante SFC (columna: Chiralcel OD 250×30 mm de D.I. , 10 µm; fase móvil: CO₂ supercrítico/EtOH (NH₃H₂O al
0.2%) 60/40; velocidad de flujo: 80 ml/min, longitud de onda: 220 nm). Las fracciones deseadas se recogieron y se
15 evaporó el disolvente. Rendimiento: 0.06 g de compuesto 148 (8%).

b) Preparación del compuesto 149



20 (columna: Chiralcel OD 250×30 mm de D.I. , 10 µm; fase móvil: CO₂ supercrítico/EtOH (NH₃H₂O al 0.2%) 60/40; velocidad de flujo: 80 ml/min; longitud de onda: 220 nm). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0.042 g de compuesto 149 (37.2 %).

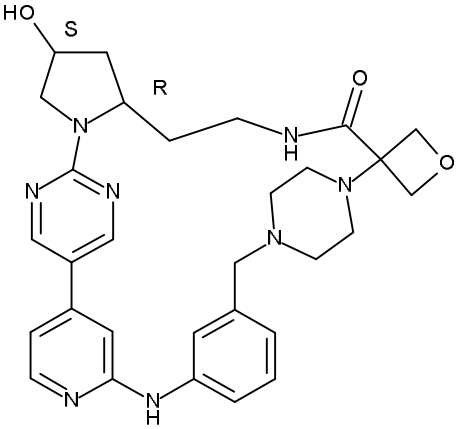
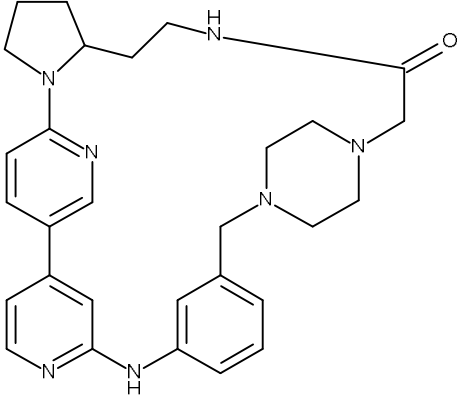
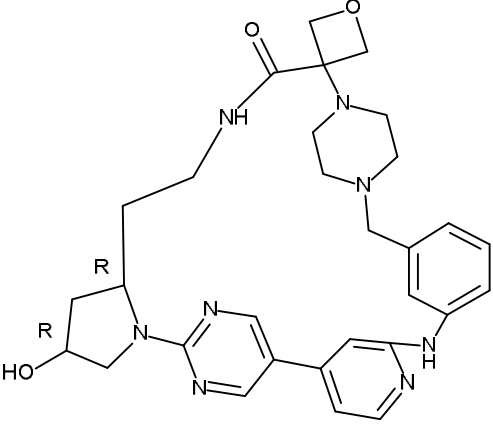
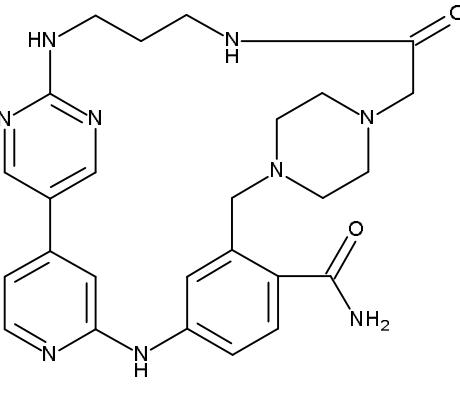
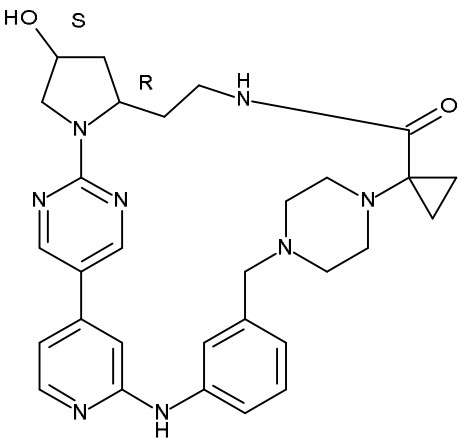
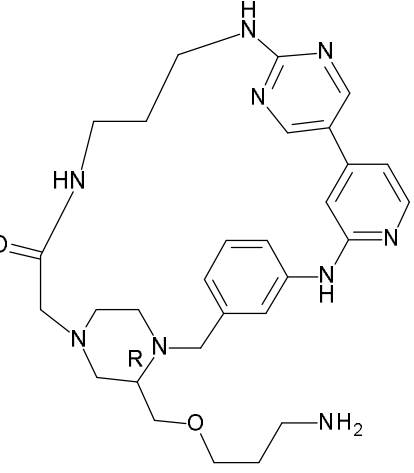
Utilizando protocolos de reacción análogos a los descritos en los ejemplos anteriores, se prepararon los compuestos indicados en la siguiente tabla.

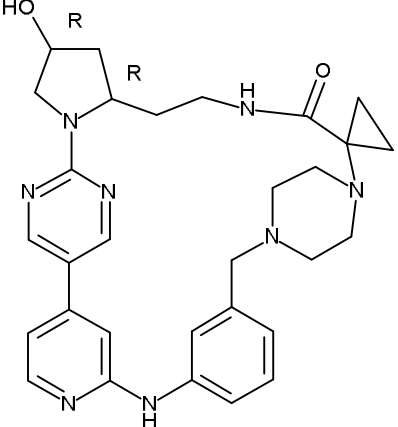
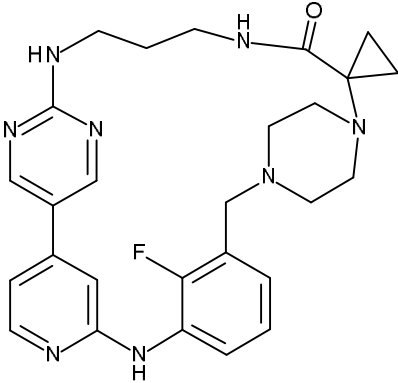
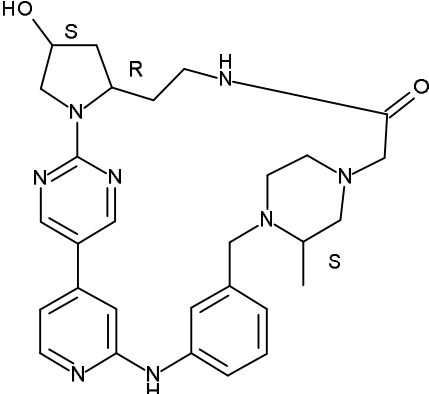
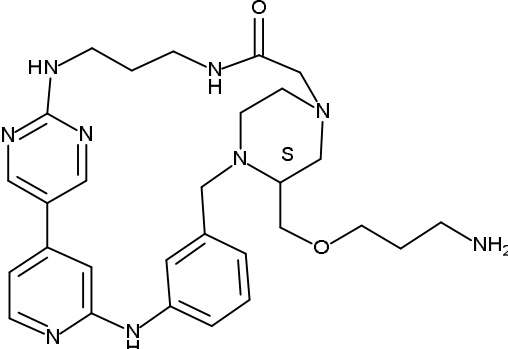
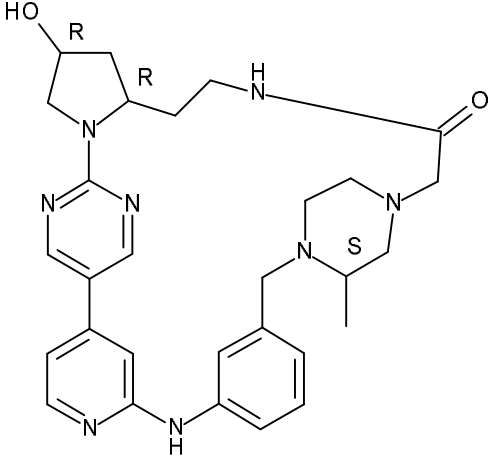
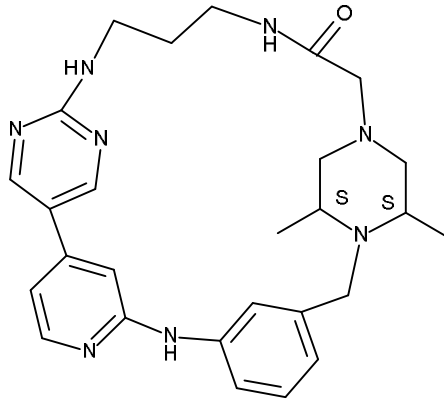
25 “Método” se refiere al número de ejemplo en analogía al protocolo del cual se sintetizó el compuesto.

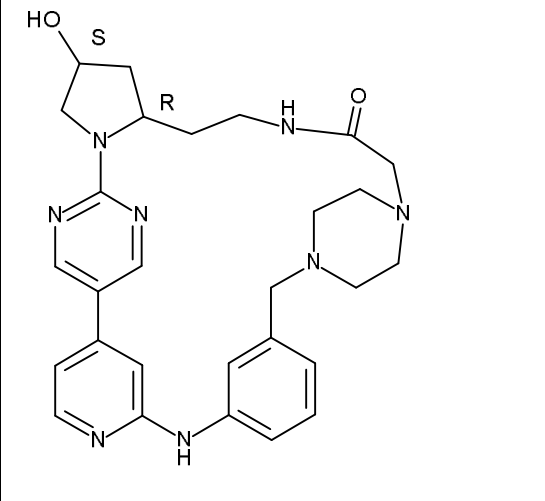
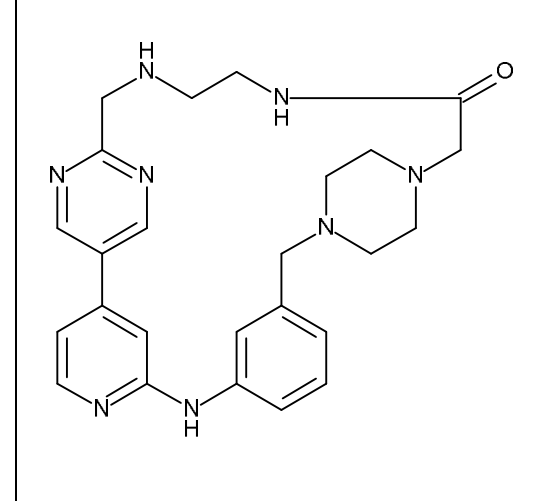
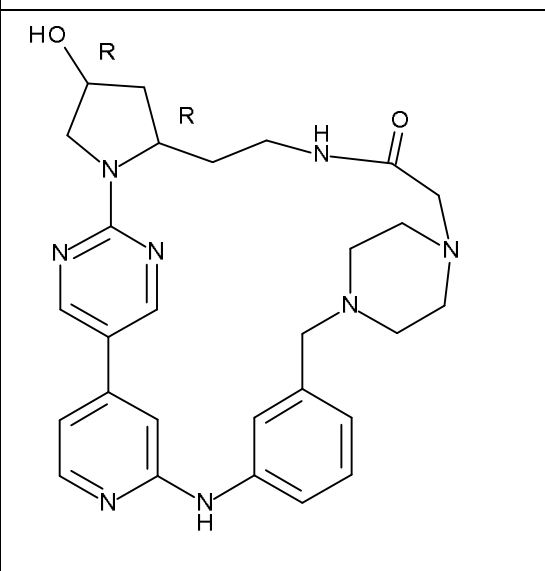
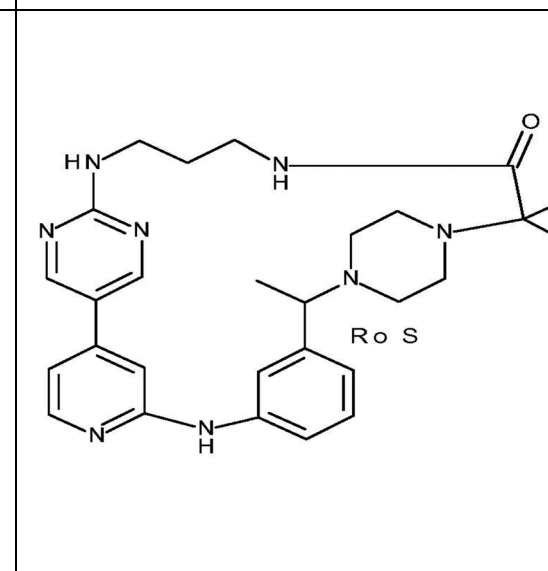
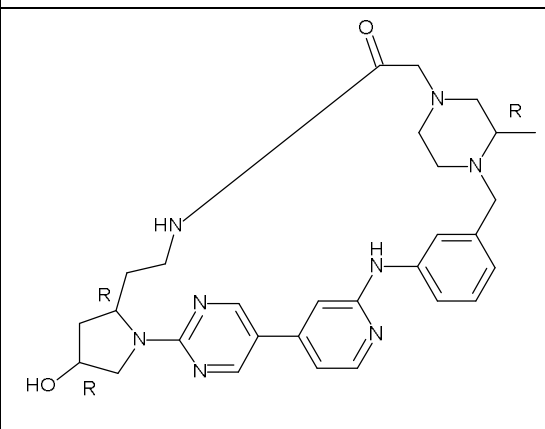
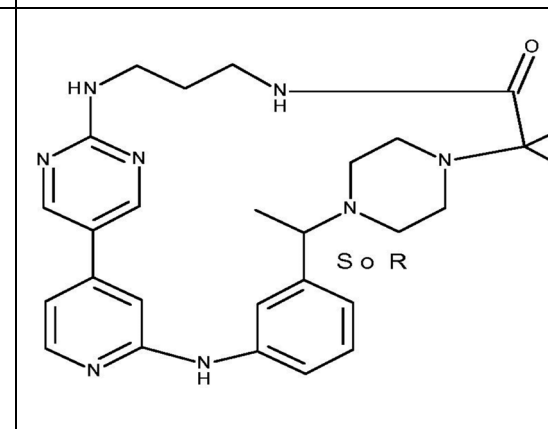
En el caso en el que no se indique ninguna estereoquímica específica para un estereocentro de un compuesto, esto quiere decir que el compuesto se obtuvo como una mezcla de los enantiómeros *R* y *S*.

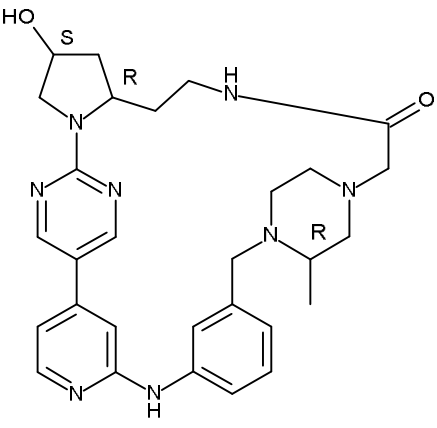
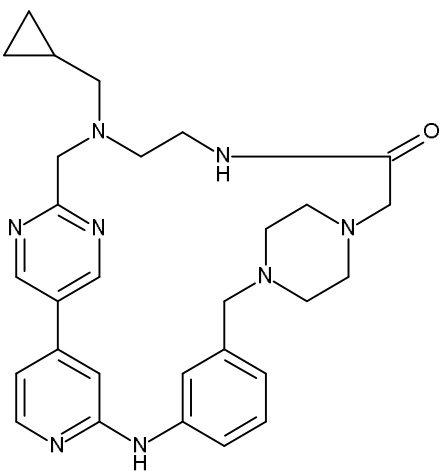
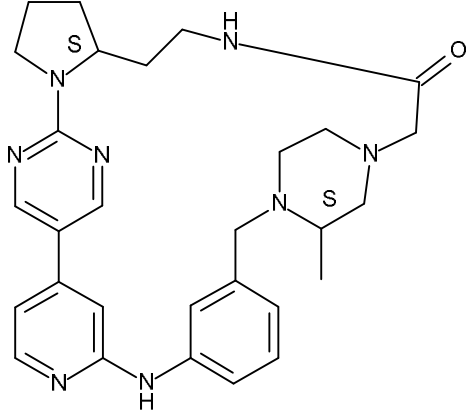
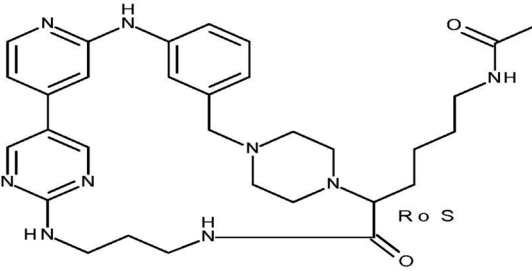
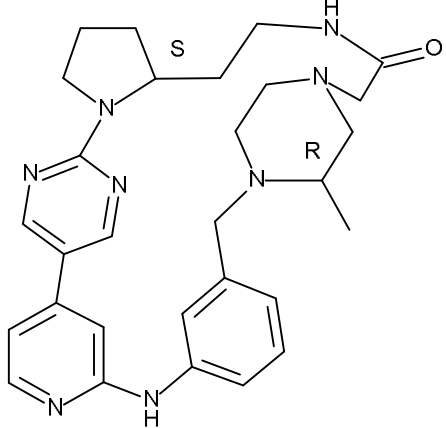
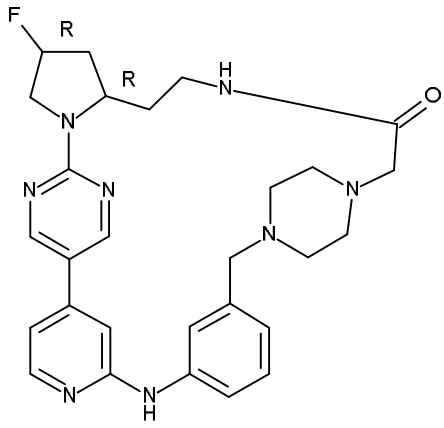
30 compuestos en la tabla 1, se utilizó ^1H -RMN y/o análisis elemental). En los casos en los que no se indique ninguna forma salina, el compuesto se obtuvo como una base libre.

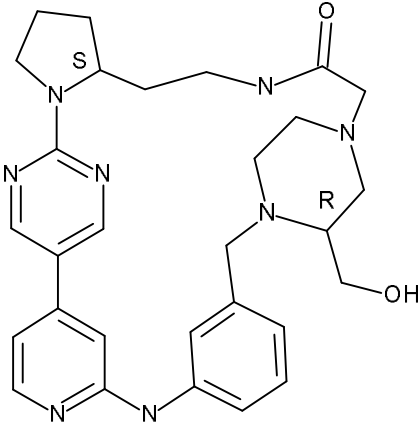
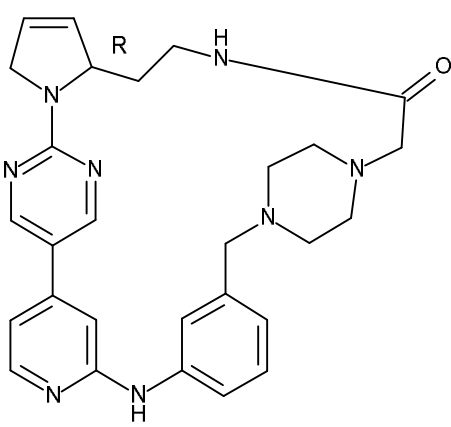
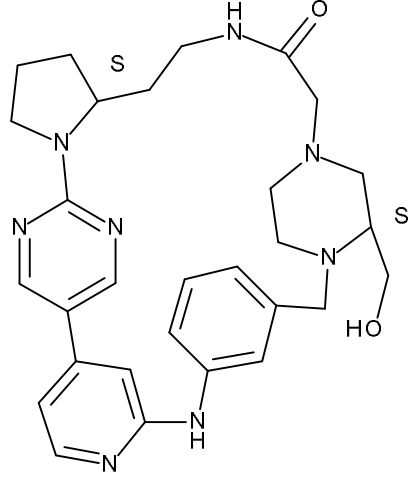
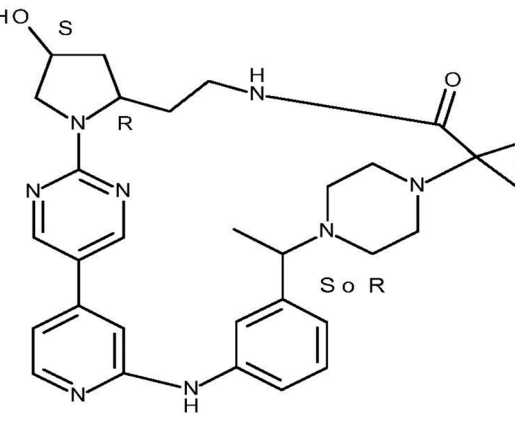
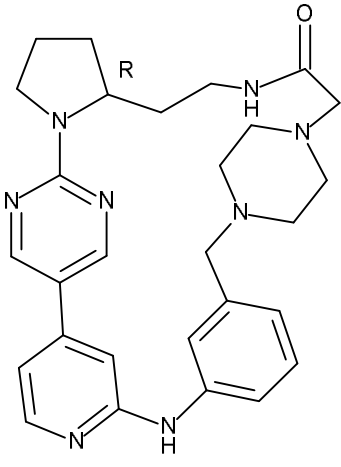
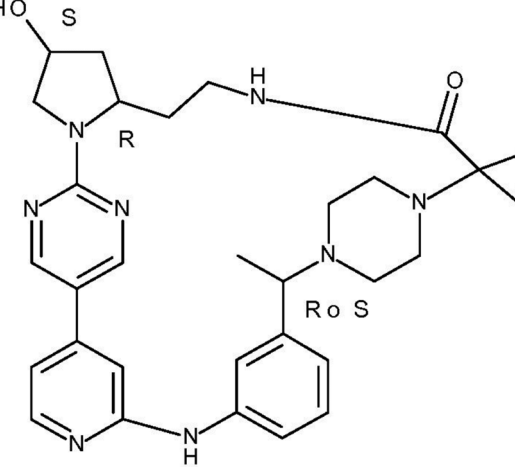
Tabla 1: compuestos ("TFA" significa ácido trifluoroacético)

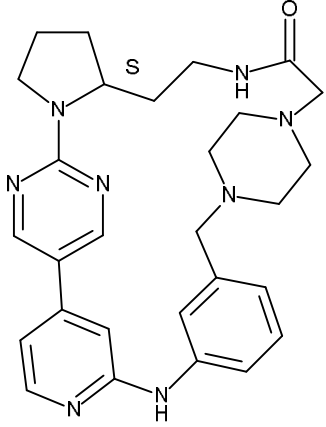
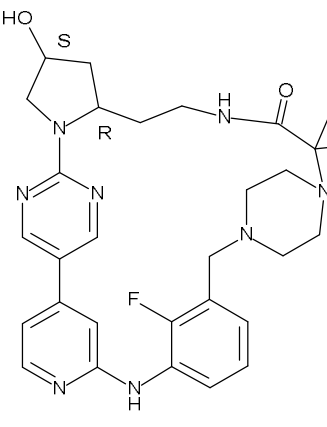
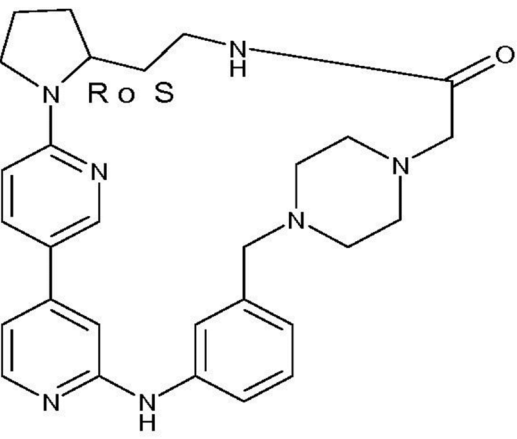
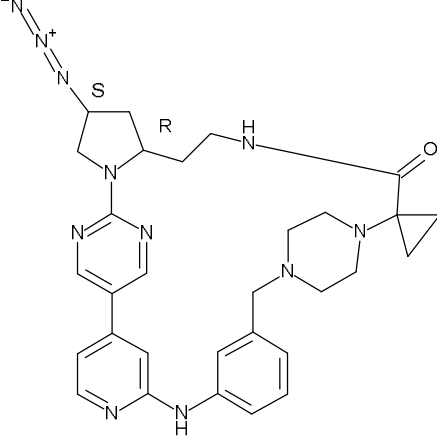
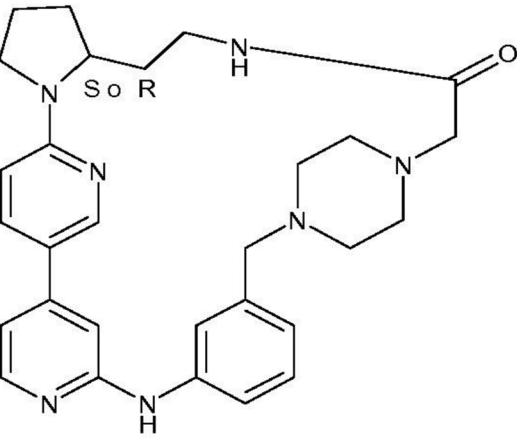
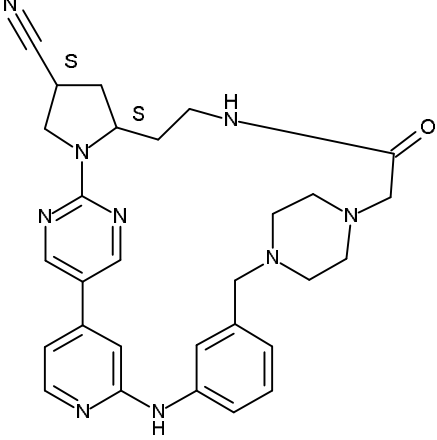
	
Compuesto 64; Método B3	Compuesto 141; Método B17
	
Compuesto 63; Método B3	Compuesto 4; Método B1
	
Compuesto 56; Método B3	Compuesto 114; Método C4.a

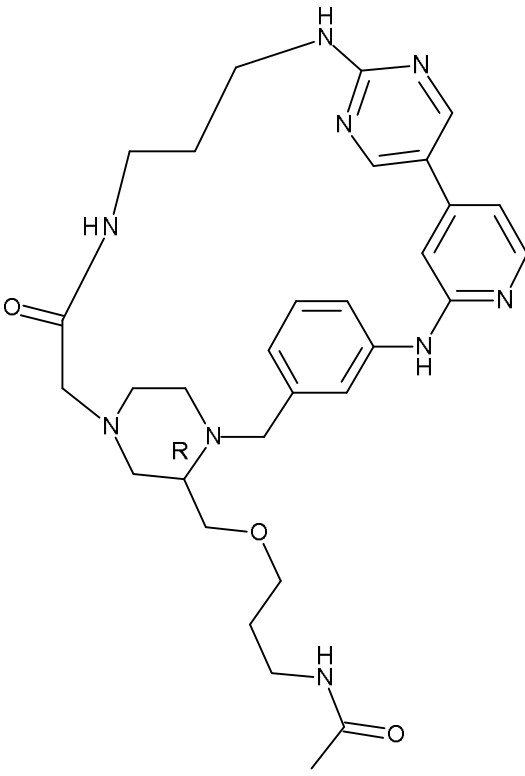
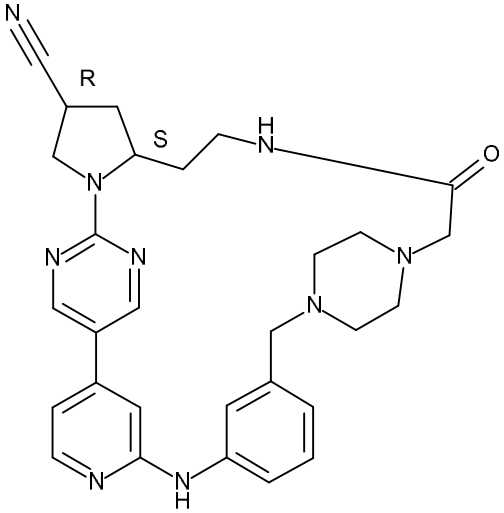
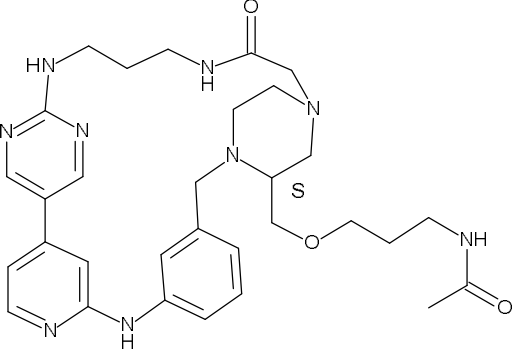
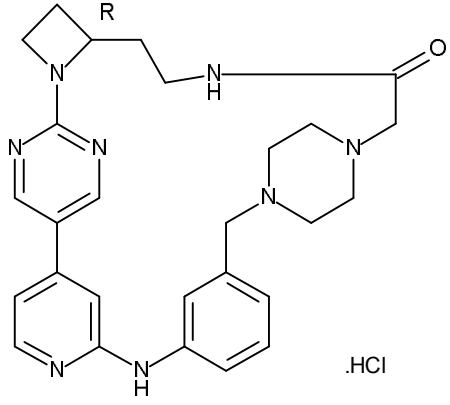
	
Compuesto 57; Método B3	Compuesto 20; Método B1
	
Compuesto 62; Método B3	Compuesto 148; Método C10.a
	
Compuesto 61; Método B3	Compuesto 34; Método B2

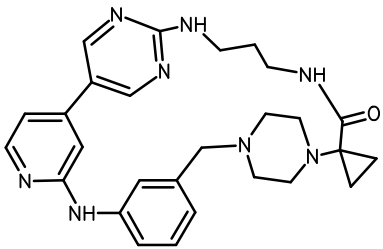
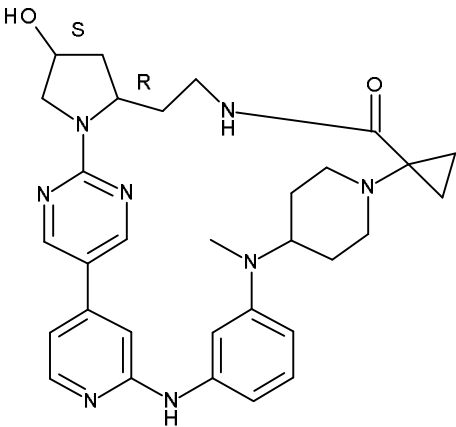
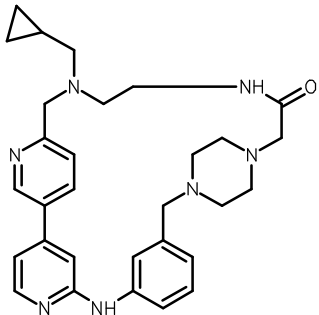
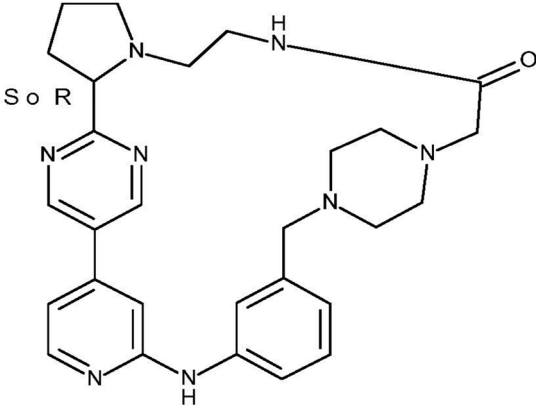
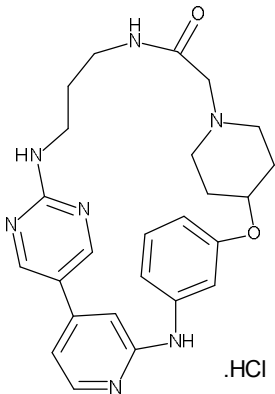
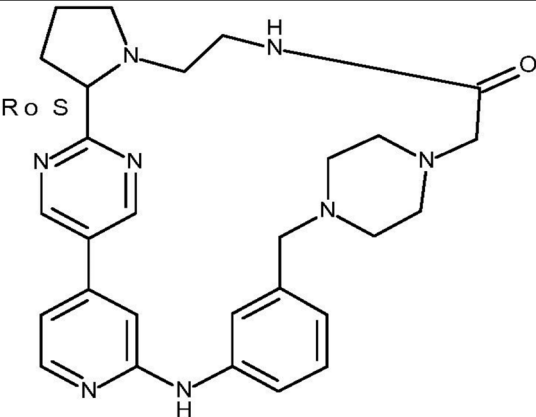
	
Compuesto 55; Método B3	Compuesto 127; Método B12
	
Compuesto 54; Método B3	Compuesto 22; Método C1
	
Compuesto 60; Método B3	Compuesto 23; Método C1

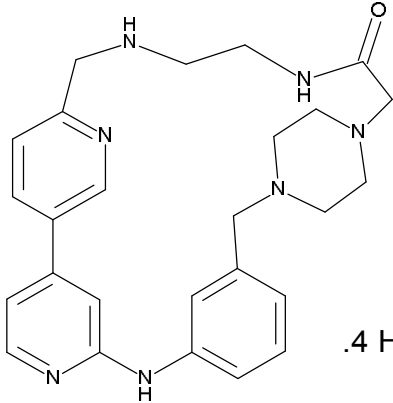
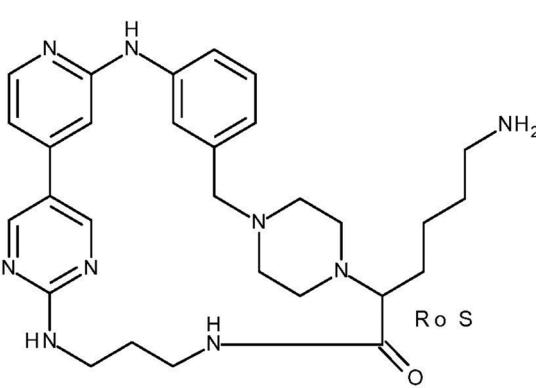
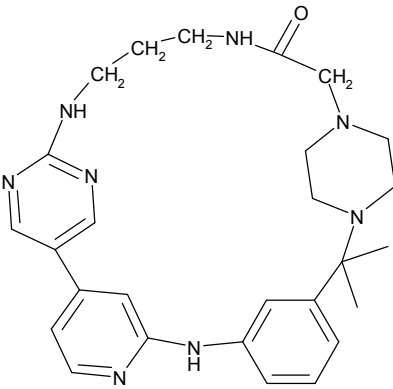
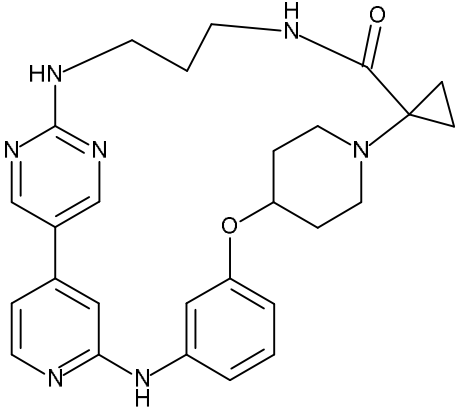
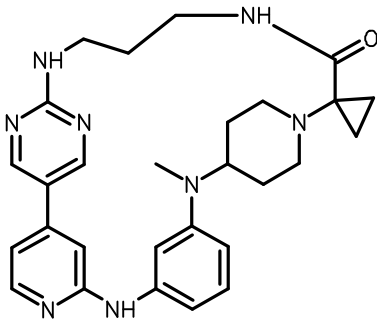
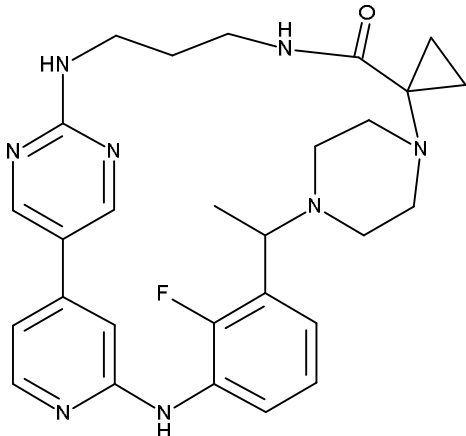
	
Compuesto 59; Método B3	Compuesto 128; Método C6
	
Compuesto 47; Método B3	Compuesto 109; Método C1
	
Compuesto 48; Método B3	Compuesto 80; Método C2.a

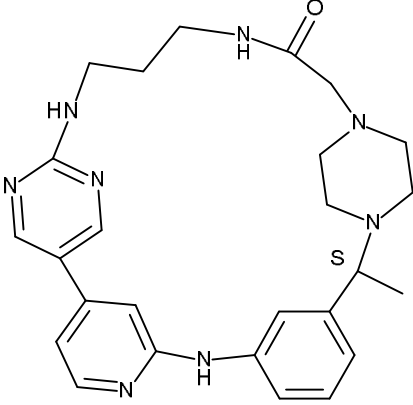
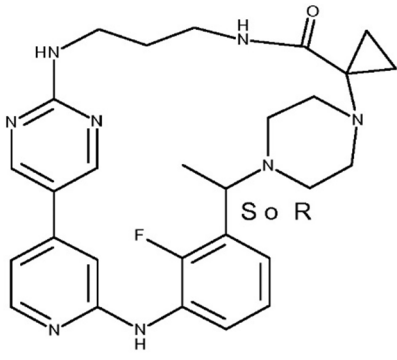
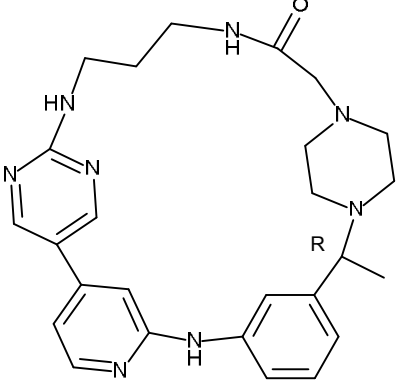
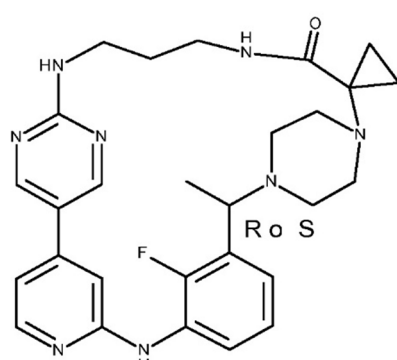
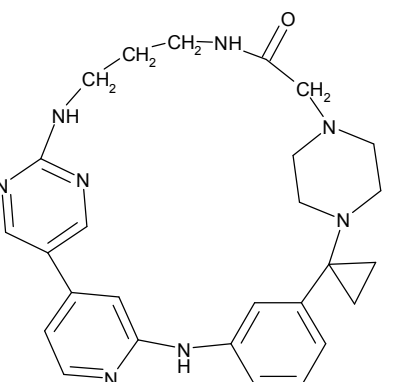
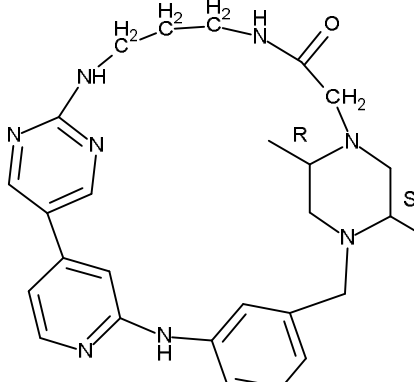
	
Compuesto 46; Método B3	Compuesto 81; Método C2.a
	
Compuesto 44; Método B3	Compuesto 66; Método C1
	
Compuesto 45; Método B3	Compuesto 65; Método C1

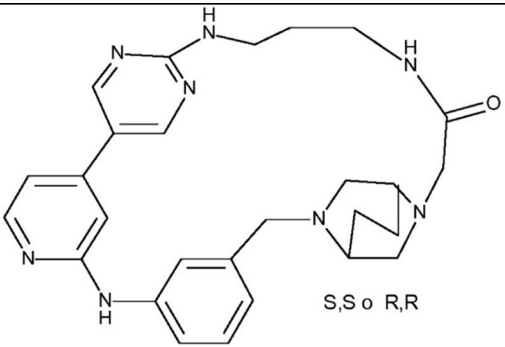
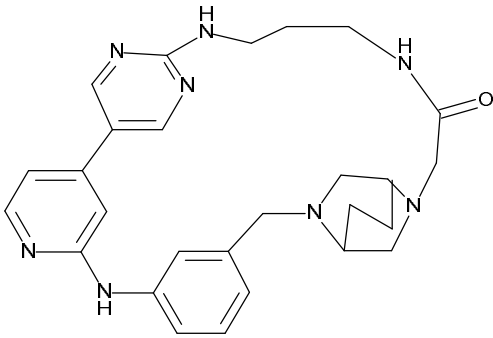
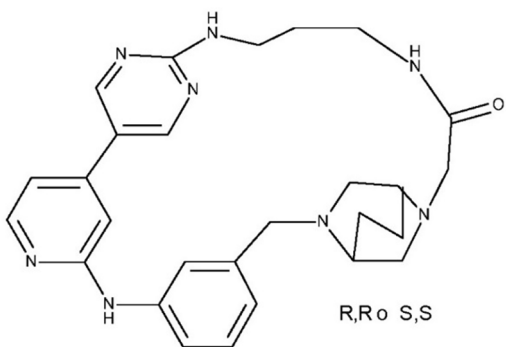
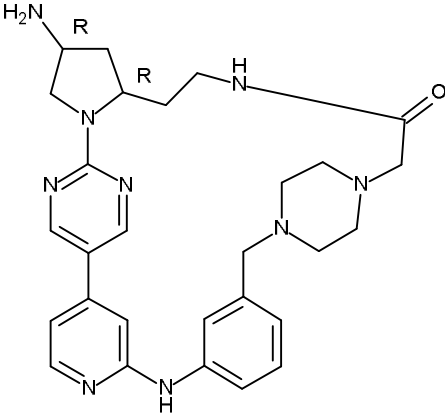
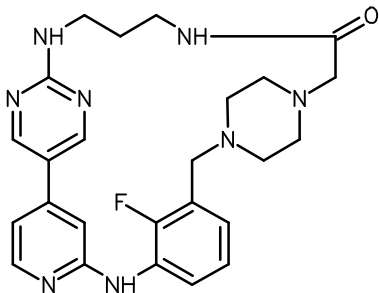
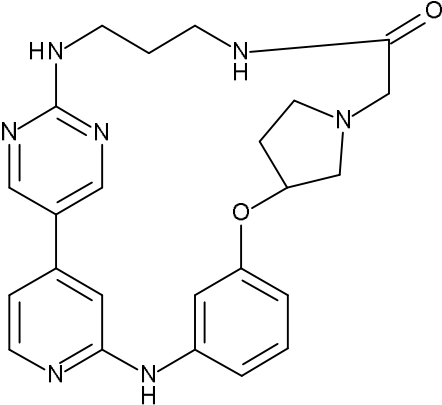
	
Compuesto 43; Método B3	Compuesto 53; Método B3
	
Compuesto 143; Método C1	Compuesto 83; Método C2.a
	
Compuesto 142; Método C1	Compuesto 78; Método B4

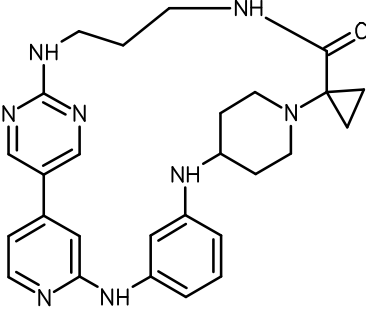
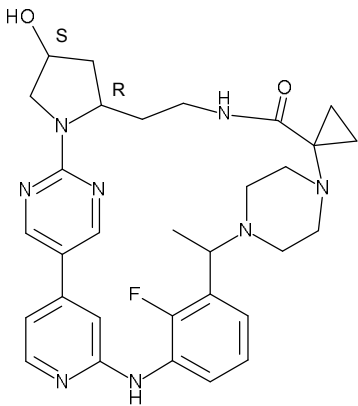
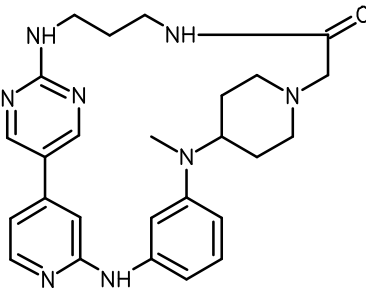
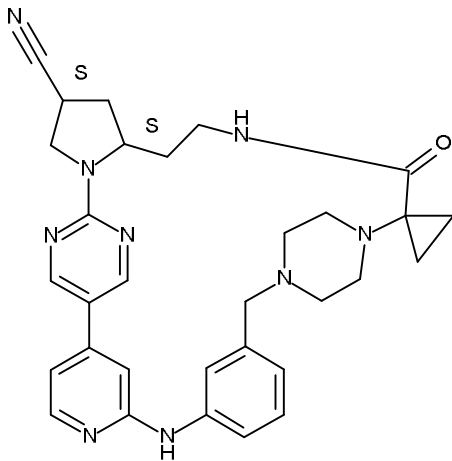
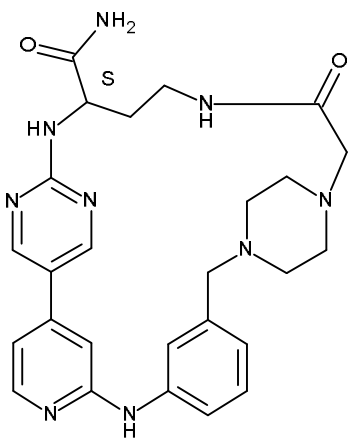
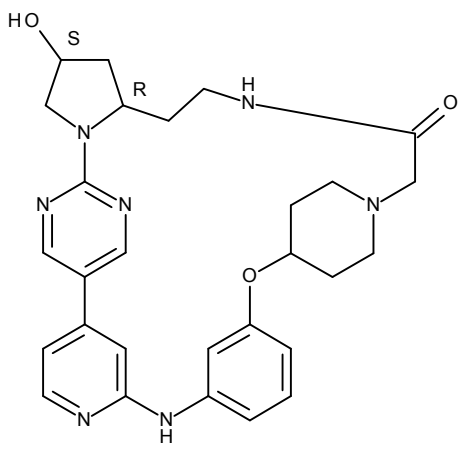
	
Compuesto 115; Método C4.b	Compuesto 77; Método B4
	
Compuesto 149; Método C10.b	Compuesto 49; Método B3

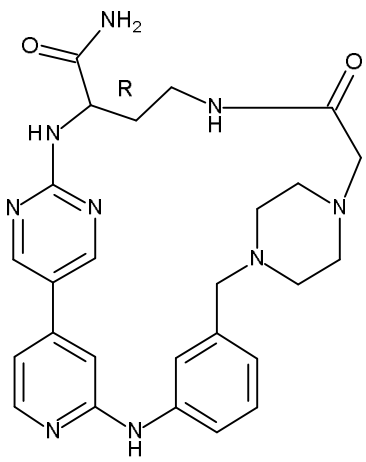
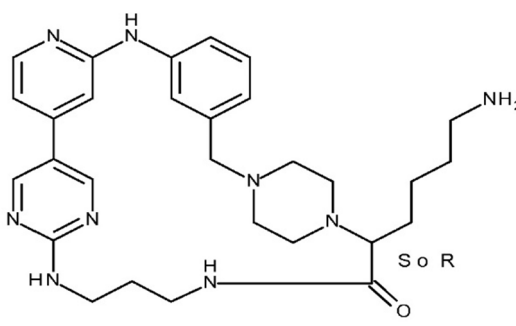
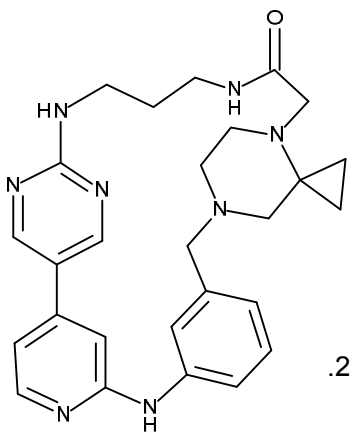
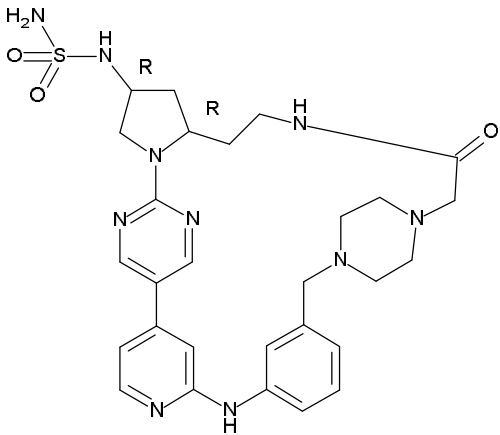
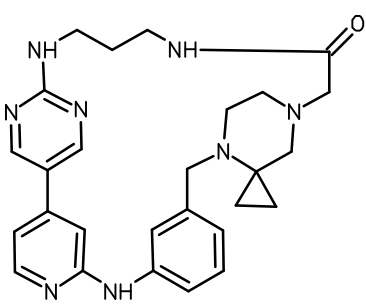
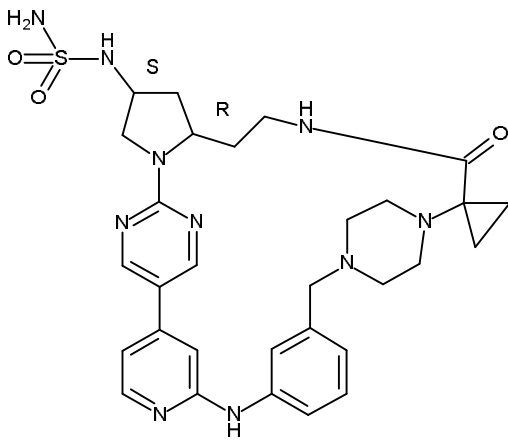
	
Compuesto 107; Método B8	Compuesto 104; Método B6
	
Compuesto 146; Método C8	Compuesto 139; Método C1
	
Compuesto 90; Método B5	Compuesto 138; Método C1

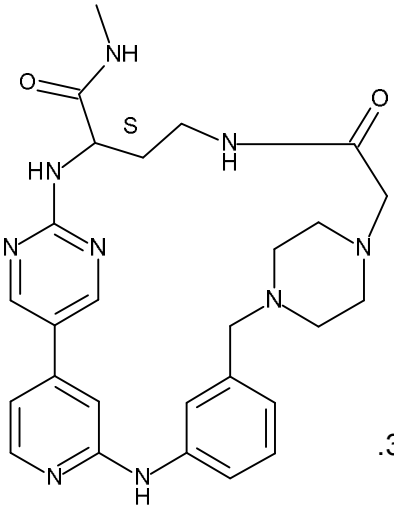
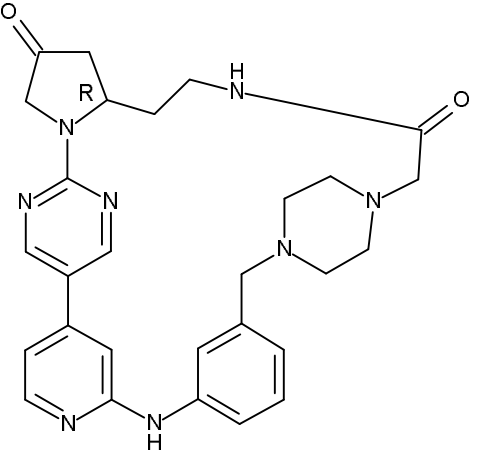
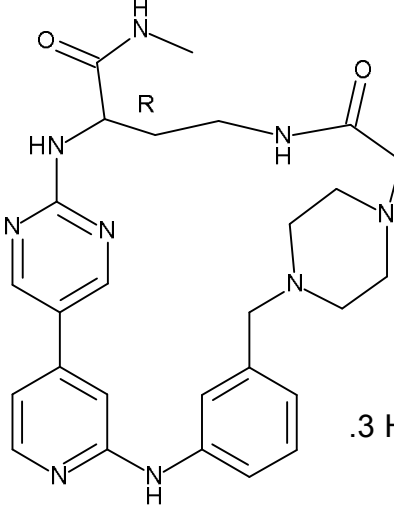
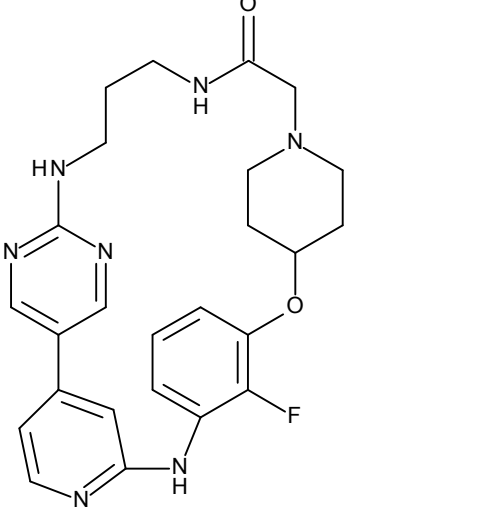
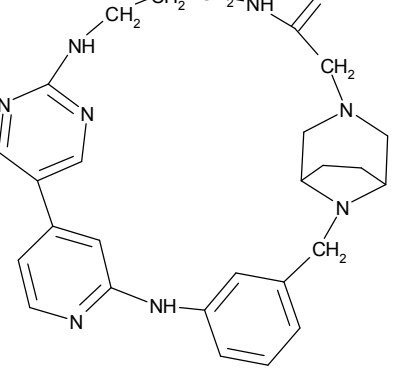
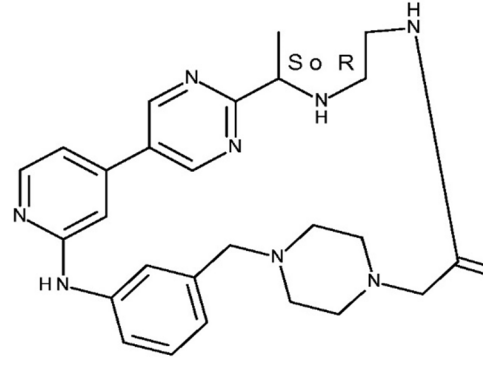
 .4 HCl	 R o S
Compuesto 145; Método B19	Compuesto 113; Método C3
	
Compuesto 74; Método B7	Compuesto 95; Método B5
	
Compuesto 102; Método B6	Compuesto 32; Método B1

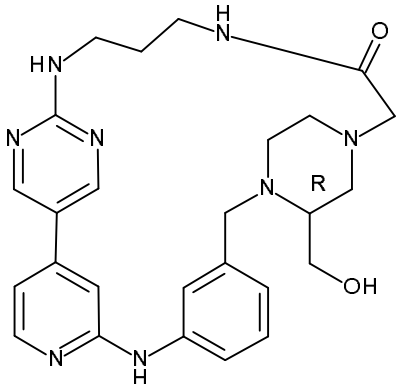
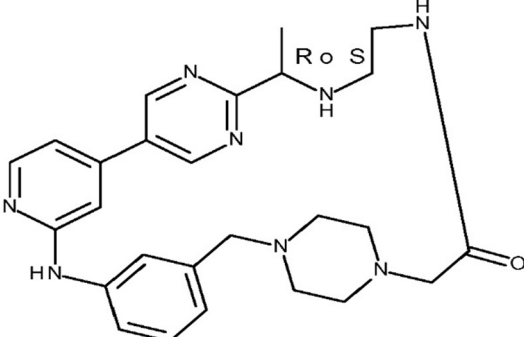
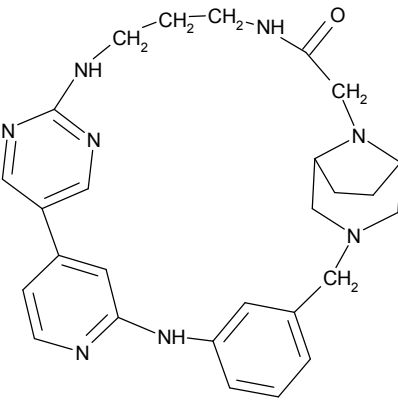
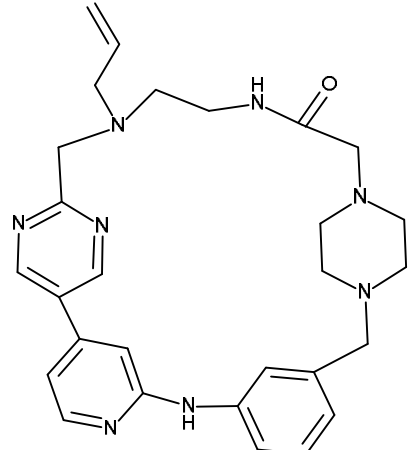
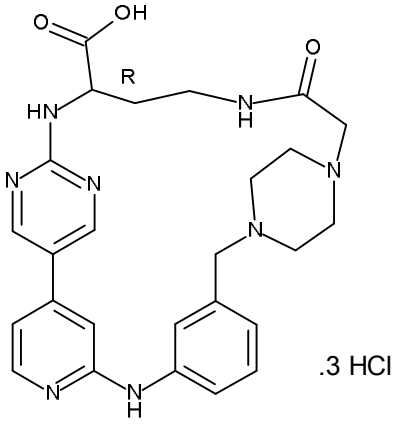
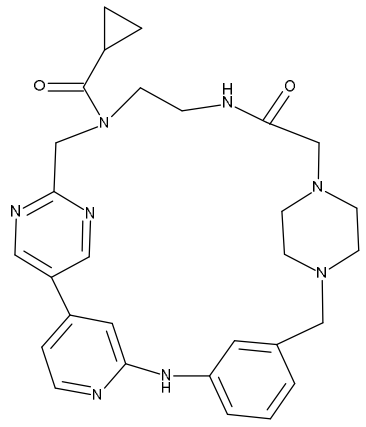
	
Compuesto 75; Método B7	Compuesto 12; Método C1
	
Compuesto 76; Método B7	Compuesto 11; Método C1
	
Compuesto 73; Método B7	Compuesto 35; Método B2

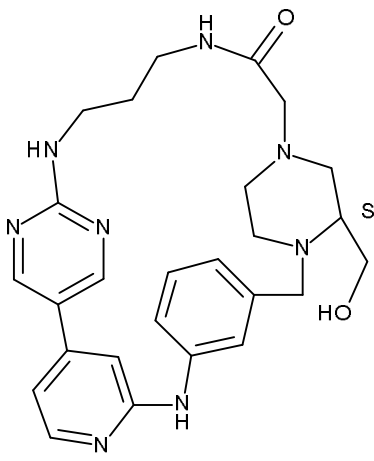
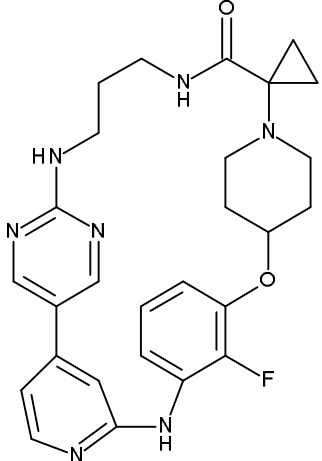
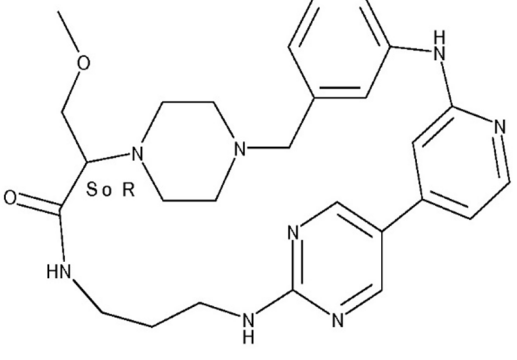
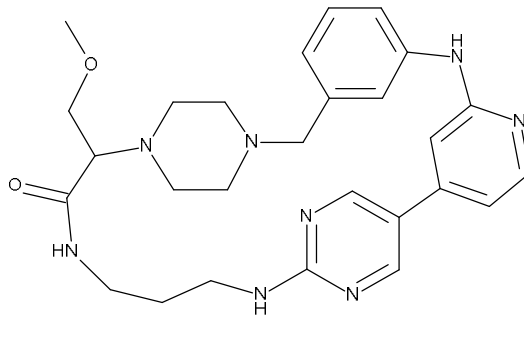
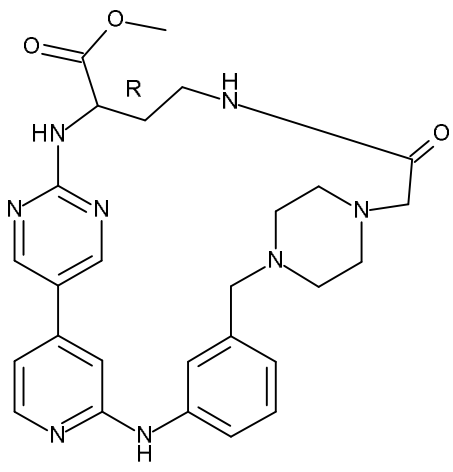
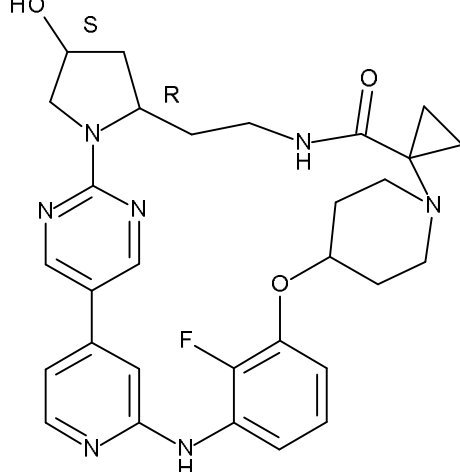
 S,S o R,R	
Compuesto 26; Método C	Compuesto 24; Método B1
 R,R o S,S	
Compuesto 25; Método C	Compuesto 84; Método C2.c
	
Compuesto 1; Método B1	Compuesto 93; Método B5

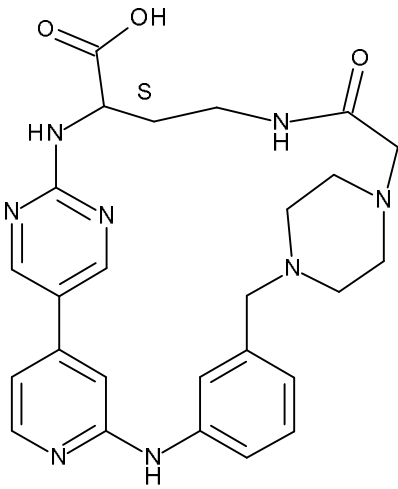
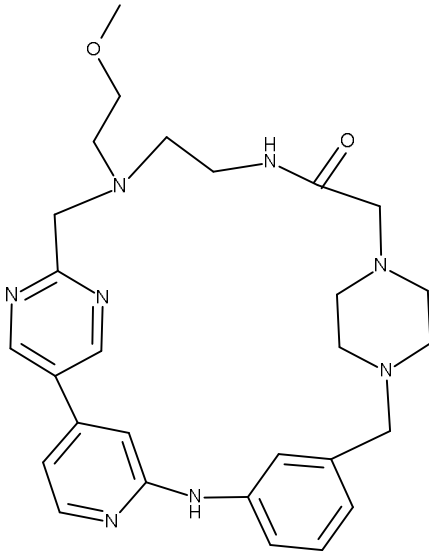
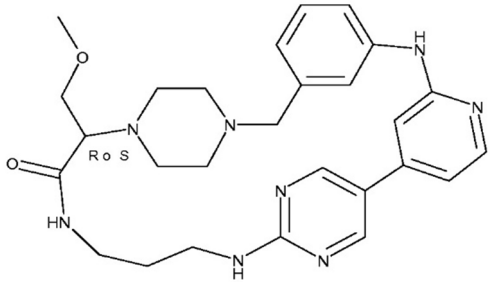
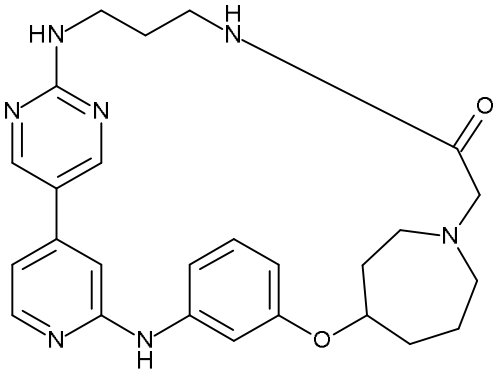
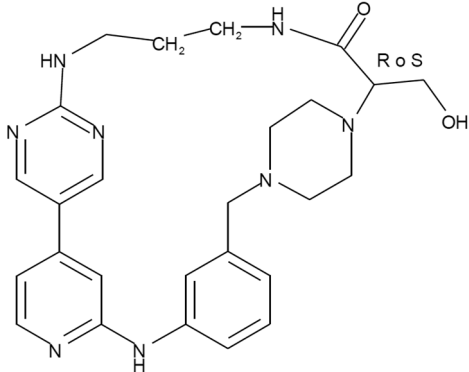
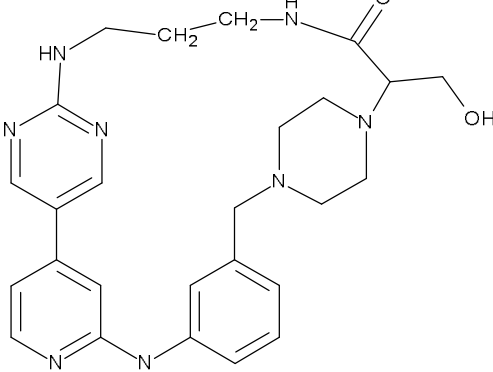
	
Compuesto 100; Método B6	Compuesto 52; Método B3
	
Compuesto 101; Método B6	Compuesto 79; Método B4
 .3 TFA	
Compuesto 121; Método C5.b	Compuesto 99; Método B5a

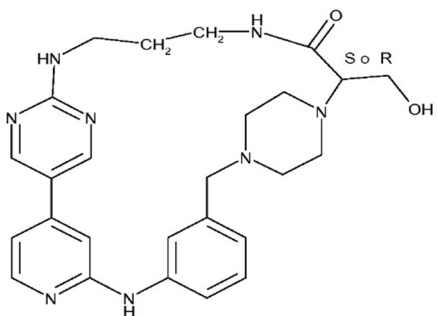
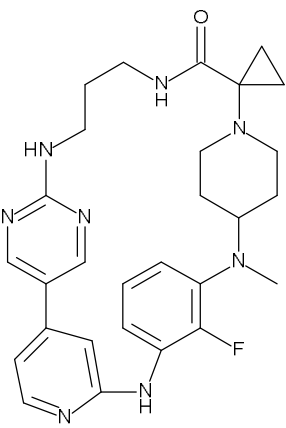
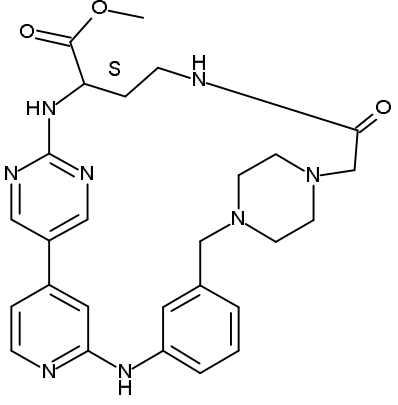
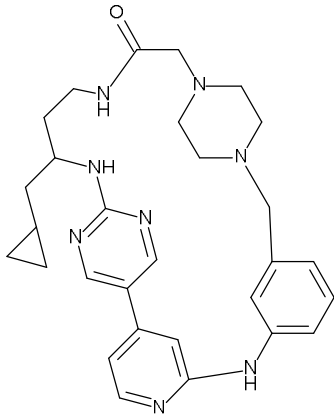
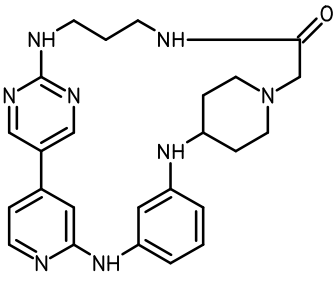
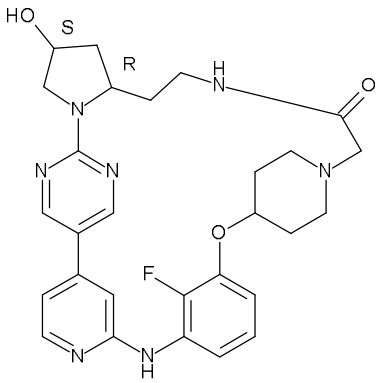
 .3 TFA	 S o R
Compuesto 123; Método C5.b	Compuesto 112; Método C3
 .2 HCl	 H₂N
Compuesto 28; Método B1	Compuesto 86; Método C2.d
 H₂N	 H₂N
Compuesto 27; Método B1	Compuesto 87; Método C2.d

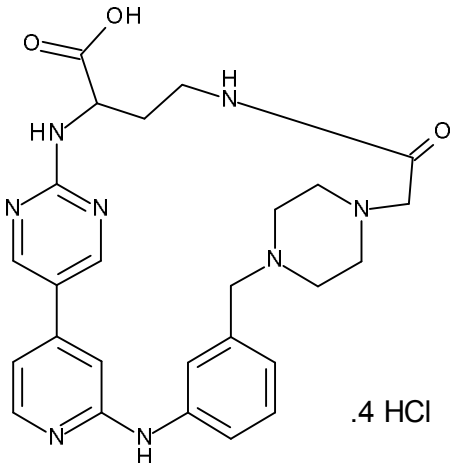
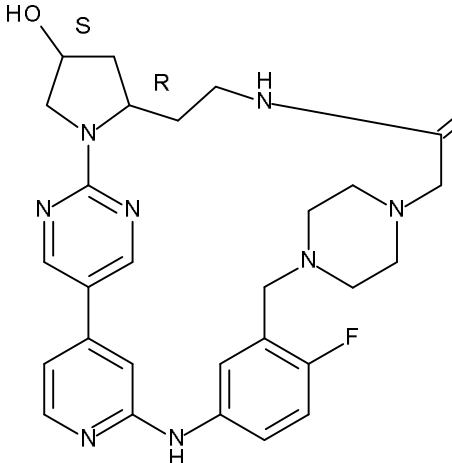
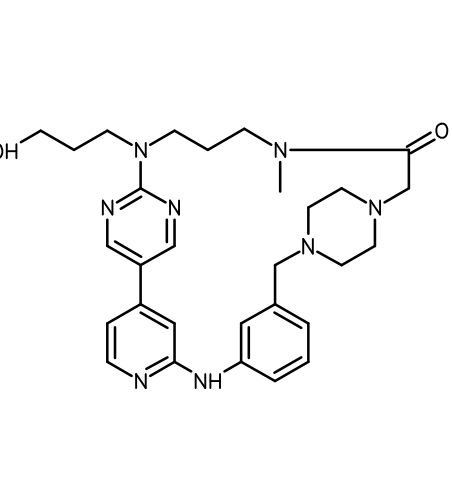
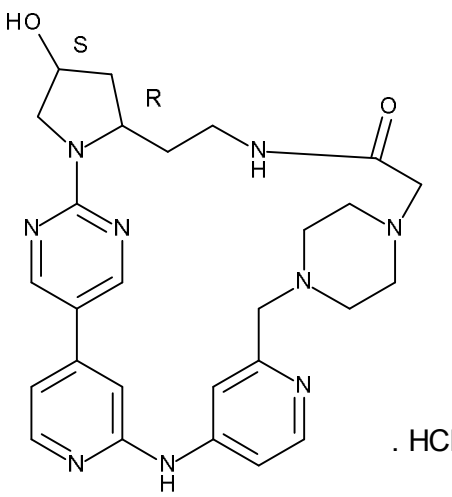
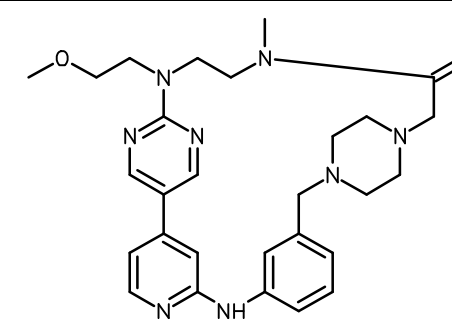
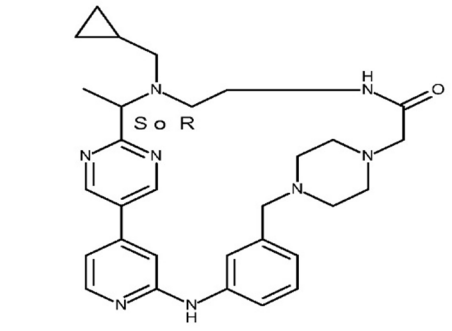
 .3 HCl	
Compuesto 122; Método C5.b	Compuesto 88; Método C2.e
 .3 HCl	
Compuesto 124; Método C5.b	Compuesto 91; Método B5
	

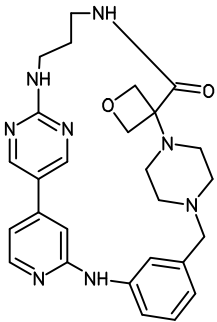
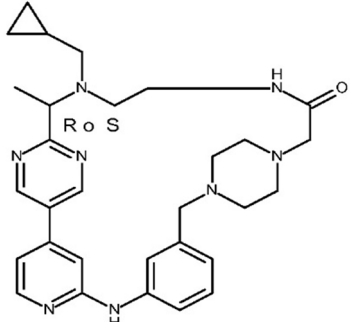
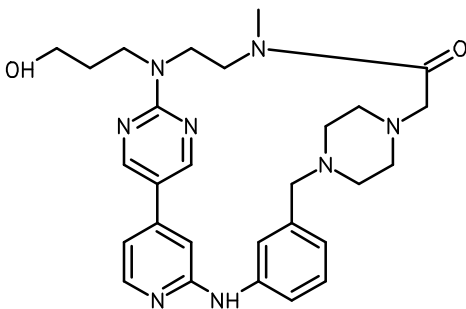
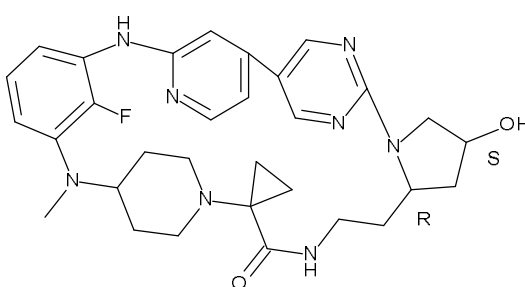
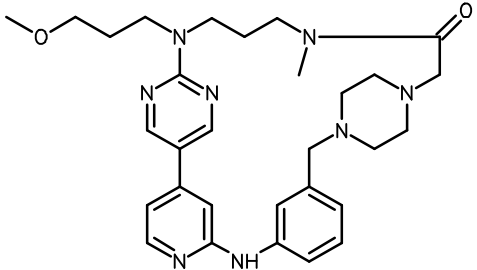
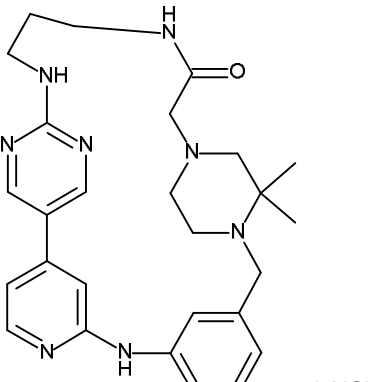
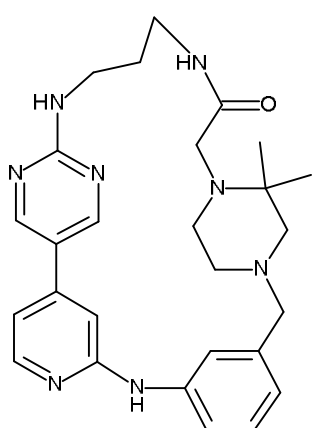
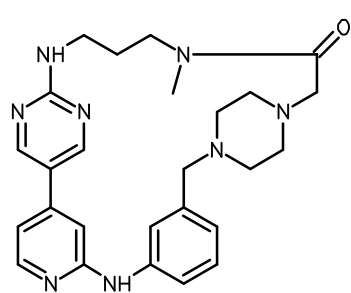
Compuesto 41; Método B2	Compuesto 133; Método C1
	
Compuesto 8; Método B1	Compuesto 134; Método C1
	
Compuesto 42; Método B2	Compuesto 130; Método B13
	
Compuesto 119; Método C5.a	Compuesto 131; Método B13

	
Compuesto 7; Método B1	Compuesto 89; Método B5
	
Compuesto 6; Método C1	Compuesto 31; Método B1
	
Compuesto 118; Método B9	Compuesto 96; Método B5

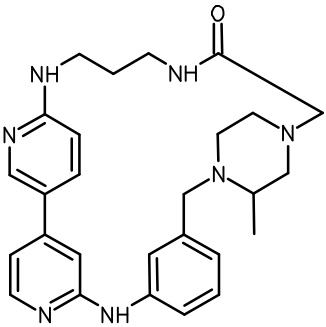
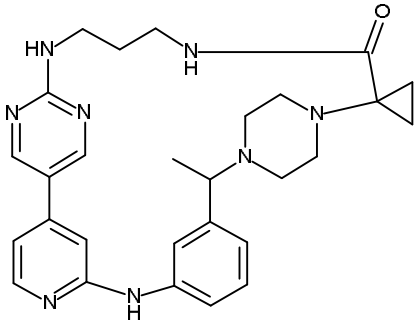
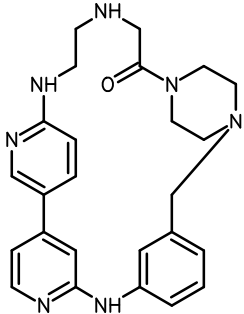
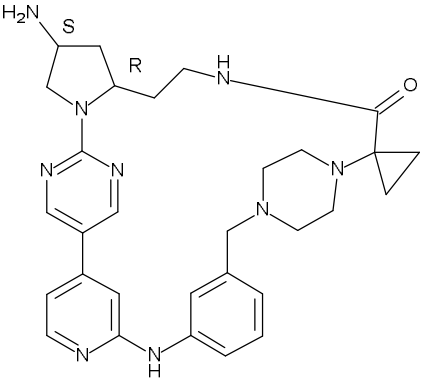
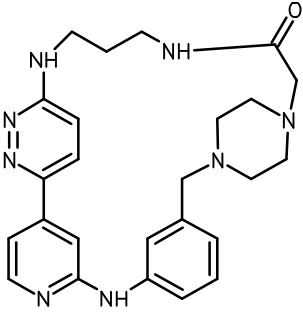
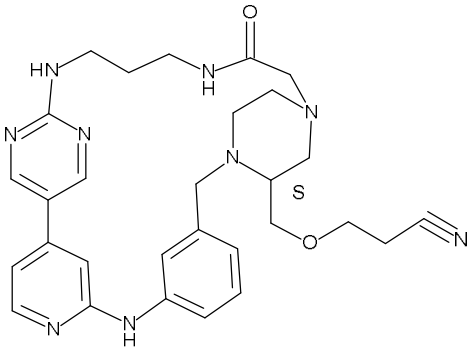
 .3 HCl	
Compuesto 117; Método C5.a	Compuesto 129; Método B13
	
Compuesto 5; Método C1	Compuesto 94; Método B5
	
Compuesto 3; Método C1	Compuesto 30; Método B1

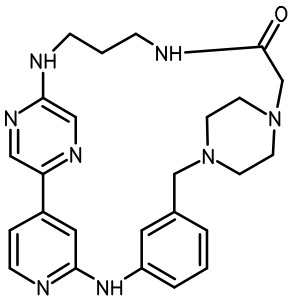
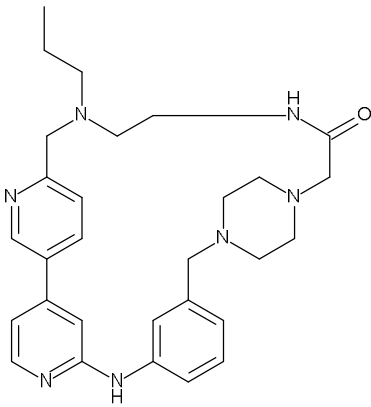
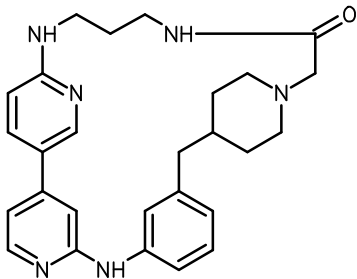
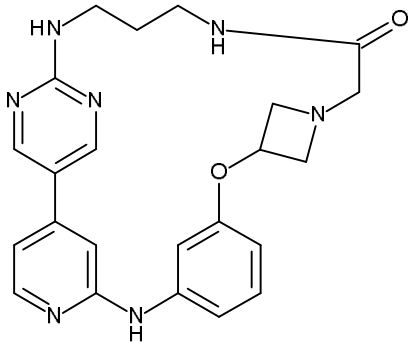
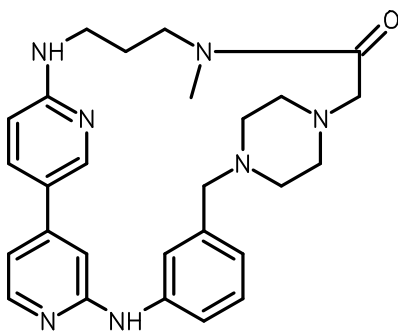
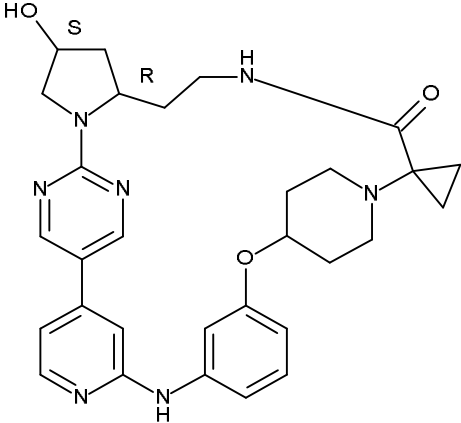
	
Compuesto 2; Método C1	Compuesto 103; Método B6
	
Compuesto 116; Método B9	Compuesto 125; Método B10
	
Compuesto 106; Método B6	Compuesto 98; Método B5a

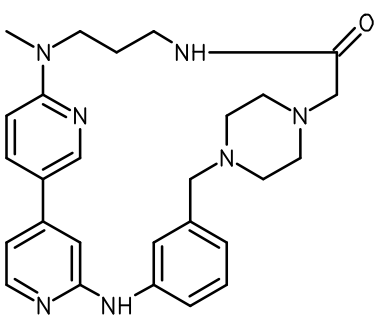
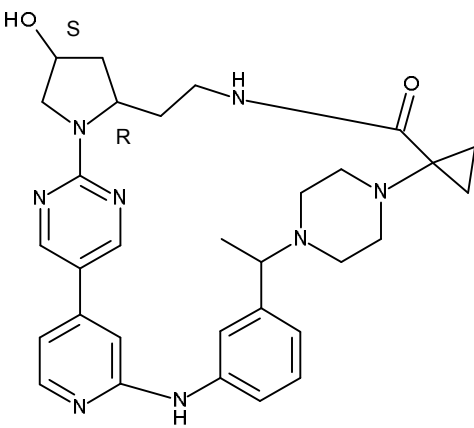
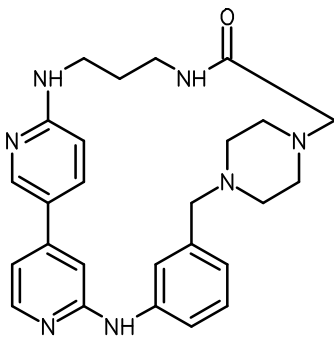
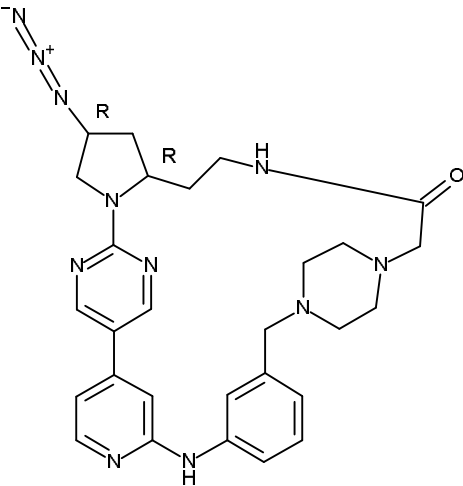
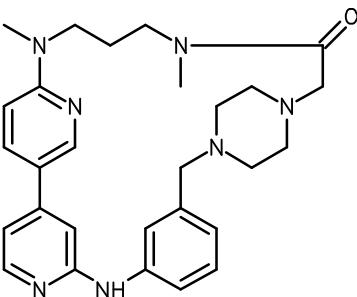
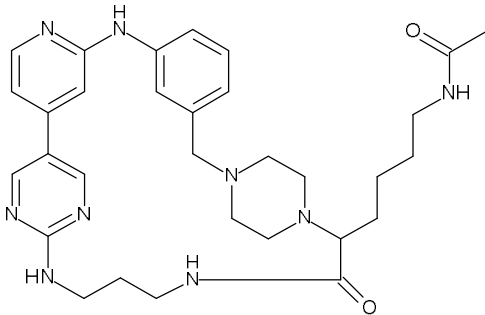
 Chemical structure of Compound 120, showing a pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group and a 2-((4-((2-((2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl)amino)ethyl)amino)acetic acid)amino)phenyl group. The structure is shown as a salt with 4 HCl.	 Chemical structure of Compound 50, showing a pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group and a 2-((4-((2-((2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl)amino)ethyl)amino)acetic acid)amino)phenyl group. The structure is shown as a salt with 4 HCl.
Compuesto 120; Método C5.a	Compuesto 50; Método B3
 Chemical structure of Compound 16, showing a pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group and a 2-((4-((2-((2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl)amino)ethyl)amino)acetic acid)amino)phenyl group. The structure is shown as a salt with 4 HCl.	 Chemical structure of Compound 51, showing a pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group and a 2-((4-((2-((2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl)amino)ethyl)amino)acetic acid)amino)phenyl group. The structure is shown as a salt with 4 HCl.
Compuesto 16; Método B1	Compuesto 51; Método B3
 Chemical structure of Compound 15, showing a pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group and a 2-((4-((2-((2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl)amino)ethyl)amino)acetic acid)amino)phenyl group. The structure is shown as a salt with 4 HCl.	 Chemical structure of Compound 136, showing a pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group and a 2-((4-((2-((2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl)amino)ethyl)amino)acetic acid)amino)phenyl group. The structure is shown as a salt with 4 HCl.
Compuesto 15; Método B1	Compuesto 136; Método C7

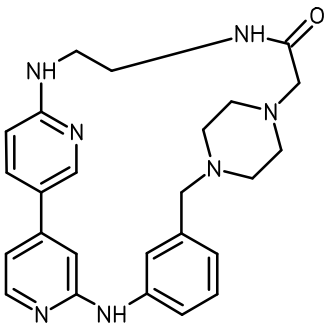
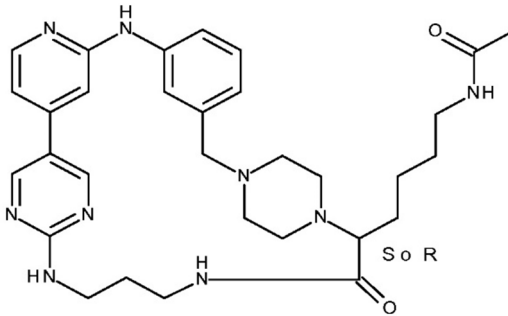
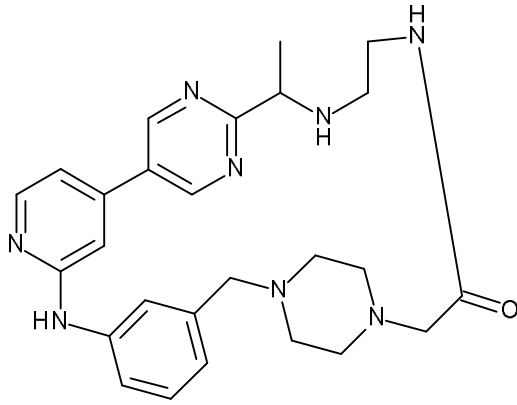
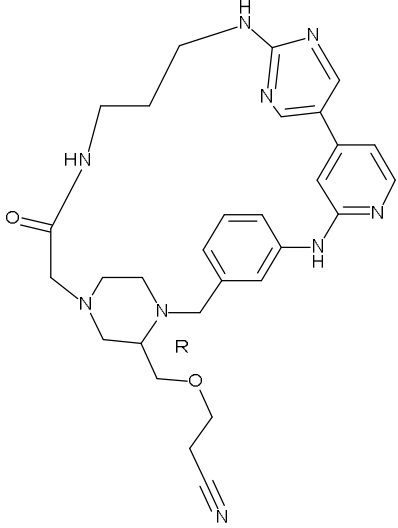
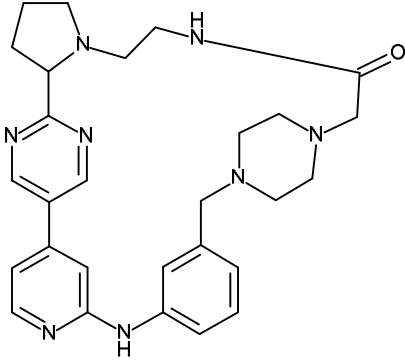
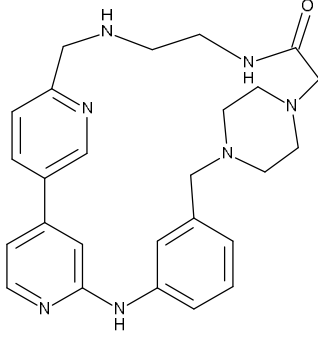
	
Compuesto 10; Método B1	Compuesto 137; Método C7
	
Compuesto 17; Método B1	Compuesto 105; Método B6
	
Compuesto 14; Método B1	Compuesto 19; Método B1
	

Compuesto 18; Método B1	Compuesto 13; Método B1
Compuesto 126; Método B11	Compuesto 9; Método B1
Compuesto 33; Método B2	Compuesto 36; Método B2
Compuesto 38; Método B2	Compuesto 40; Método B2

	
Compuesto 71; Método B15	Compuesto 21; Método B1
	
Compuesto 144; Método B18	Compuesto 85; Método C2.c
	
Compuesto 37; Método B2	Compuesto 29; Método B1

	
Compuesto 39; Método B2	Compuesto 147; Método C9
	
Compuesto 140; Método B16	Compuesto 92; Método B5
	
Compuesto 69; Método B15	Compuesto 97; Método B5

	
Compuesto 72; Método B15	Compuesto 58; Método B3
	
Compuesto 67; Método B15	Compuesto 82; Método C2.b
	
Compuesto 68; Método B15	Compuesto 108; Método B8

	
Compuesto 70; Método B15	Compuesto 110; Método C1
	
Compuesto 132; Método B14	Compuesto 111; Método B8
	
Compuesto 135; Método B14	Compuesto 145a; Método B19

Parte analíticaCLEM (cromatografía de líquidos/espectrometría de masa)Procedimiento general CLEM

5 La medición de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se llevó a cabo utilizando una bomba de CL, un detector de haz de diodos (DAD) o UV y una columna, según se especifica en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (remítase a la tabla de métodos más adelante).

10 El flujo de la columna se dirigió a un espectrómetro de masas (MS), que estaba configurado con una fuente de iones a presión atmosférica. Un experto en la técnica será capaz de fijar los parámetros ajustables (p. ej., intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) para obtener iones que permitan identificar el peso molecular monoisotópico nominal del compuesto (PM). La adquisición de datos se llevó a cabo con el software adecuado.

15 Los compuestos se describen según sus iones y tiempos de retención experimentales (t_R). Si no se especifica de manera diferente en la tabla de datos, el ión molecular indicado corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]^-$ (molécula desprotonada). En caso de que el compuesto no se pudiera ionizar directamente, se especifica el tipo de aducto (es decir, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, etc.). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (por ejemplo Br o Cl), el valor notificado es el obtenido para la menor masa de isótopo. Todos los resultados se obtuvieron con las incertidumbres experimentales que se asocian habitualmente con el método utilizado.

En lo sucesivo en la presente, "SQD" significa detector de cuadrupolo único, "MSD" detector selectivo de masas, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido con puente de etilsiloxano/sílice, "DAD" detector de haz de diodos, "HSS" sílice de alta resistencia.

20 Tabla 2: Códigos del método de CLEM (flujo expresado en mL/min; temperatura (T) de la columna en °C; tiempo de ejecución en minutos).

CLEM Método	Instrumento	Columna	Fase móvil	gradiente	Flujo T de columna	Tiempo de análisis
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1.8 µm, 2.1*100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en un 95% de H ₂ O + un 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 100% de A hasta un 5% de A en 2.10 min, hasta un 0% de A en 0.90 min, hasta un 5% de A en 0.5 min	0.8 55	3.5
2	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1.8 µm, 2.1*100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en un 95% de H ₂ O + un 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 100% de A hasta un 5% de A en 2.10 min, hasta un 0% de A en 0.90 min, hasta un 5% de A en 0.5 min	0.7 55	3.5
3	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm)	A: un 95% de CH ₃ COONH ₄ mM/un 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	84.2% A durante 0.49min, a 10.5% A en 2.18min, manteniendo durante 1.94min, nuevamente a 84.2% A en 0.73min, manteniendo durante 0.73min.	0.343 40	6.2
4	Agilent 1100- UV 220 nm	YMC-PACK ODS-AQ, 50 x 2.0 mm, 5 µm	A: TFA al 0.1% en H ₂ O B: TFA al 0.05 en CH ₃ CN	el 100% de A mantenido durante 1 min, desde el 100% de A hasta el 40% de A en 4 min, mantenido durante 2.5 min, hasta el 100% de A en 0.5 min,	0.8 50	10.0

CLEM Método	Instrumento	Columna	Fase móvil	gradiente	Flujo T de columna	Tiempo de análisis
				mantenido durante 2 min.		
5	Agilent 1100- UV 220 nm	XBridge ShieldRP18, 50*2.1 mm, 5 µm	A: NH ₃ al 0.05% en H ₂ O B: CH ₃ CN	el 100% de A mantenido durante 1 min, desde el 100% hasta el 40% de A en 4 min, mantenido durante 2.5 min, hasta el 100% de A en 0.5 min, mantenido durante 2 min.	0.8 ----- 40	10.0
6	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1*50 mm)	A: 0.1% de HCOOH + 5% de CH ₃ OH en H ₂ O B: CH ₃ CN	Desde el 95% de A hasta el 0% de A en 2.5 min, hasta el 5% de A en 0.5 min.	0.8 ----- 55	3

Puntos de fusión

Para los compuestos 14, 15, 70, 71 y 144, se obtuvieron los puntos de fusión (p.f.) con un banco de calentamiento de Kofler, que consistía en una placa calentada con un gradiente de temperatura lineal, un cursor deslizante y una escala de temperatura en grados Celsius.

- 5 Para los compuestos 7 y 106, se determinaron los puntos de fusión con un aparato de punto de fusión WRS-2A que se adquirió de Shanghai Precision y Scientific Instrument Co. Ltd. Se midieron los puntos de fusión con una velocidad de calentamiento lineal de 0.2-5.0 °C/minuto. Los valores notificados son intervalos de fusión. La temperatura máxima fue de 300 °C.

Los resultados de las mediciones analíticas se muestran en la Tabla 3.

- 10 **Tabla 3:** Tiempo de retención (R_t) en min., pico [M+H]⁺ (molécula protonada), método CLEM método y p.f. (punto de fusión en °C).

Comp. n.º	T _R	[M+H] ⁺	CLEM Método	p.f. (°C)
1	1.30	477	1	
2	1.23	489	2	
3	1.23	489	2	
5	1.35	503	1	
6	1.35	503	1	
7	1.17	489	1	267.8-267.9
8	1.17	489	1	
9	1.23	516	1	
10	1.35	501	1	
11	1.65	517	1	
12	1.65	517	1	
13	1.28	473	1	

Comp. n.º	T _R	[M+H] ⁺	CLEM Método	p.f. (°C)
14	1.78	545	2	240
15	1.52	517	1	240
16	1.42	531	1	
17	1.33	517	1	
18	1.68	487	1	
19	1.53	487	1	
20	1.60	503	1	
22	1.66	499	1	
23	1.66	499	1	
25	1.36	485	1	
26	1.36	485	1	
27	1.56	485	1	
28	1.66	485	1	
33	1.29	459	1	
34	1.52	487	2	
35	1.42	487	1	
36	1.37	473	1	
37	1.21	459	1	
38	1.57	487	1	
39	1.31	459	1	
40	1.37	473	1	
41	1.23	485	1	
42	1.61	485	1	
43	1.63	499	1	
44	1.45	529	1	
45	1.63	499	1	
46	1.47	529	1	
47	1.75	513	1	
48	1.7	513	1	
49	1.25	485	1	
50	1.38	533	1	
51	1.10	516	1	
52	1.63	573	1	

Comp. n.º	T _R	[M+H] ⁺	CLEM Método	p.f. (°C)
53	1.55	559	1	
54	1.35	515	1	
55	1.31	515	1	
56	1.53	541	1	
57	1.54	541	1	
59	1.43	529	2	
60	1.34	529	1	
61	1.46	529	1	
62	1.41	529	1	
63	1.35	557	1	
64	1.34	557	1	
65	1.60	555	1	
66	1.61	555	1	
67	1.37	458	1	
68	1.61	486	1	
69	2.07	472	3	
70	1.27	444	1	252
71	1.46	472	1	162
72	1.66	472	1	
73	1.56	485	1	
74	1.50	487	1	
75	1.36	473	1	
76	1.35	473	1	
77	1.49	524	1	
78	1.58	524	2	
79	1.75	550	1	
80	1.54	517	1	
81	1.69	497	1	
82	1.65	540	1	
83	1.99	566	1	
84	1.23	514	1	
85	1.38	540	1	
86	1.33	593	1	

Comp. n.º	T _R	[M+H] ⁺	CLEM Método	p.f. (°C)
87	1.50	619	1	
88	1.49	513	2	
89	1.69	504	1	
90	1.45	460	1	
91	1.42	478	1	
92	1.42	432	1	
93	1.49	446	1	
94	1.61	474	1	
95	1.75	486	1	
96	1.71	560	2	
97	1.72	542	1	
98	1.49	534	2	
99	1.47	516	1	
100	1.62	485	1	
101	1.44	473	1	
102	1.88	499	1	
103	1.85	517	1	
104	1.80	555	1	
105	1.78	573	1	
106	1.34	459	1	255.3- 256.8
107	1.62	485	1	
109	1.28	572	2	
110	3.31	572	4	
111	3.56	542	4	
112	3.17	530	4	
113	3.15	530	4	
114	1.11	546	1	
115	1.24	588	1	
116	1.26	517	1	
117	0.92	503	1	
118	1.26	517	1	
119	0.92	503	1	
120	0.96	503	2	

Comp. n.º	T _R	[M+H] ⁺	CLEM Método	p.f. (°C)
121	1.12	502	1	
122	1.18	516	1	
123	1.15	502	2	
124	1.17	516	1	
125	1.56	513	6	
126	0.97	509	1	
128	1.48	513	1	
129	1.31	517	1	
130	1.45	499	1	
131	1.27	527	1	
133	4.24	473	5	
134	4.28	473	5	
136	1.62	527	1	
137	1.62	527	1	
138	1.32	499	2	
139	1.34	499	2	
140	1.67	457	1	
141	2.64	498	3	
142	1.74	498	1	
143	1.74	498	1	
144	1.21	444	1	143
145	1.15	458	1	
146	1.56	512	1	
147	1.67	500	2	
148	1.11	546	2	
149	1.24	588	1	

OR (rotación óptica)

Compuesto 2: +140° (590 nm; 20 °C; 2.21% p/v; DCM)

Compuesto 3: -142° (590 nm; 20 °C; 2.11% p/v; DCM)

5 Compuesto 5: -16.7° (589 nm; 20 °C; 5.10% p/v; DCM)

Compuesto 6: +10.02° (589 nm; 20 °C; 3.12% p/v; DCM)

Compuesto 11: -57° (589 nm; 20 °C; 0.018% p/v; MeOH/DCM 1/2)

Compuesto 12: -134° (589 nm; 20 °C; 0.016% p/v; MeOH/DCM 1/2)

Compuesto 22: +48.5° (589 nm; 20 °C; 0.2% p/v; DCM)

Compuesto 23: -47.5° (589 nm; 20 °C; 0.16% p/v; DCM)

Compuesto 43: +118.14° (589 nm; 20 °C; 0.25225% p/v; DMSO)

Compuesto 65: +154.17° (589 nm; 20 °C; 0.072% p/v; MeOH)

5 Compuesto 66: +100.00° (589 nm; 20 °C; 0.060% p/v; MeOH)

Compuesto 105: +294° (589 nm; 20 °C; 0.12% p/v; MeOH al 30% en DCM)

Compuesto 133: -276° (589 nm; 20 °C; 0.308% p/v; MeOH)

Compuesto 134: -4.5° (589 nm; 20 °C; 0.150% p/v; MeOH)

Compuesto 138: +24.62° (589 nm; 20 °C; 0.052% p/v; DCM)

10 Compuesto 139: -57.27° (589 nm; 20 °C; 0.044% p/v; DCM)

Compuesto 142: +128.99° (589 nm; 20 °C; 0.238% p/v; DMF)

Compuesto 143: -127.78° ((589 nm; 20 °C; 0.234% p/v; DMF)

SFC-EM

15 Para SFC-MS, se utilizó un sistema SFC analítico de Berger Instruments (Newark, DE, EE. UU.) que comprendía un módulo de control de bomba dual (FCM-1200) para suministrar CO₂ y un modificador, un módulo de control térmico para calentar la columna (TCM2100) con un control de temperatura en el rango de 1-150 °C y válvulas de selección de columna (Valco, VICI, Houston, TX, EE. UU.) para 6 columnas diferentes. El detector de haz de fotodiodos (Agilent 1100, Waldbronn, Alemania) dispone de una celda de flujo de alta presión (de hasta 400 bar) y está configurado con un automuestreador CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, EE. UU.). Un espectrómetro de masas ZQ (Waters, Milford, MA, EE. UU.) con una interfaz de electropulverización Z ortogonal está acoplado con el sistema SFC. El control del instrumento, la recopilación de datos y el procesamiento se realizaron con una plataforma integrada constituida por el software SFC ProNT0 y el software Masslynx.

20 Comp. N.º 112-113: La SFC-MS se llevó a cabo en una columna OD-H (250 x 4.6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un flujo de 3 mL/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: MeOH que contenía isopropilamina al 0.2% (iPrNH₂)). Se aplicó un gradiente de desde el 10% de B hasta el 40% de B en 18.75 min. Después se aplicó un gradiente de desde el 40% de B hasta el 50% de B en 2 min, y se mantuvo el 50% de B durante 3.6 min. Se fijó la temperatura de columna a 30°C. En estas condiciones, el comp. n.º 113 tenía un t_R más corto en la columna que el comp. n.º 112. La medición se comparó con la mezcla de los compuestos.

RMN

30 Para varios de los compuestos, se registraron espectros de ¹H-RMN en un espectrómetro Bruker DPX-400 que funcionaba a 400 MHz, en un instrumento Bruker DPX-360 que funcionaba a 360 MHz, en un espectrómetro Bruker Avance 600 que funcionaba a 600 MHz, o un instrumento Bruker Avance 500 III que funcionaba a 500 MHz utilizando una estabilización de deuterio interna. Como disolventes se utilizaron cloroformo-*d* (cloroformo deuterado, CDCl₃) o DMSO-*d*₆ (DMSO deuterado, dimetilsulfóxido-*d*₆). Los desplazamientos químicos (δ) se indican como partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano (TMS) que se utilizó como patrón interno.

Compuesto 1:

¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.62 (s a, 2 H) 2.58 (s a, 8 H) 2.91 (s a, 3 H) 3.23 (s a, 3 H) 3.62 (s, 2 H) 6.35 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H) 7.09 (dd, *J*=5.3, 1.3 Hz, 1 H) 7.15 - 7.28 (m, 3 H) 7.62 (t, *J*=6.2 Hz, 1 H) 7.71 (t, *J*=6.2 Hz, 1 H) 8.15 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H) 8.32 (s a, 1 H) 8.69 (s a, 1 H) 8.82 (s, 1 H)

40 Compuesto 13: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.51 - 1.89 (m, 2 H) 2.17 - 2.56 (m, 8 H- parcialmente oscurecido por el disolvente) 2.70 - 3.16 (m, 6 H) 3.22 - 3.44 (m, 5 H- parcialmente oscurecido por el disolvente) 6.68 - 7.08 (m, 3 H) 7.10 - 7.33 (m, 2 H) 7.33 - 7.46 (m, 1 H) 7.47 - 7.65 (m, 1 H) 8.01 - 8.25 (m, 1 H) 8.31 - 8.70 (m, 2 H) 8.72 - 8.92 (m, 1 H)

45 Compuesto 14: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.58 - 1.97 (m, 4 H) 2.26 - 2.67 (m, 9 H- parcialmente oscurecido por el disolvente) 2.99 - 3.27 (m, 8 H) 3.37 - 3.44 (m, 5 H) 3.48 - 3.79 (m, 4 H) 6.67 - 7.32 (m, 5 H) 7.34 - 7.52 (m, 1 H) 8.06 - 8.25 (m, 1 H) 8.28 - 9.07 (m, 3 H)

Compuesto 15: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.23 - 3.30 (m, 16 H- parcialmente oscurecido por el disolvente) 3.37 - 5.13 (m, 10 H) 6.67 - 7.31 (m, 5 H) 7.36 - 7.52 (m, 1 H) 8.12 - 8.25 (m, 1 H) 8.35 - 8.78 (m, 2 H) 8.80 - 9.02 (m, 1 H)

Compuesto 16: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.62 - 1.96 (m, 4 H) 1.99 - 2.82 (m, 9 H- parcialmente oscurecido por el disolvente) 3.04 - 3.17 (m, 4 H) 3.21 - 3.32 (m, 2 H) 3.39 - 3.50 (m, 4 H) 3.52 - 3.75 (m, 4 H) 4.52 (m, 1 H) 6.70 - 7.63 (m, 6 H) 8.05 - 8.26 (m, 1 H) 8.34 - 9.06 (m, 3 H)

5 Compuesto 17: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.62 - 1.83 (m, 2 H) 2.59 - 3.31 (m, 9 H) 3.40 - 3.52 (m, 3 H) 3.62 - 4.08 (m, 7 H) 4.12 - 4.99 (m, 3 H) 6.23 - 7.73 (m, 6 H) 8.03 - 8.28 (m, 1 H) 8.35 - 9.15 (m, 2 H) 9.72 (s a, 1 H)

Compuesto 33:

10 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1.76 - 1.86 (m, 2 H) 2.56 - 2.75 (m, 8 H) 3.07 (s, 2 H) 3.33 - 3.42 (m, 2 H) 3.49 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H) 3.55 (s, 2 H) 5.55 (t, $J=6.7$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.90 (dd, $J=5.2$, 1.6 Hz, 1 H) 6.93 - 7.00 (m, 1 H) 7.12 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H) 7.16 (ddd, $J=7.5$, 1.0, 0.8 Hz, 1 H) 7.33 - 7.44 (m, 3 H) 8.22 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H) 8.52 (s, 2 H)

Compuesto 43: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.39 (dddd, $J=15.5$, 7.7, 5.0, 2.4 Hz, 1 H) 1.81 - 1.92 (m, 2 H) 1.93 - 2.06 (m, 3 H) 2.55 - 2.75 (m, 8 H) 2.84 (d, $J=15.7$ Hz, 1 H) 2.95 - 3.02 (m, 1 H) 2.99 (d, $J=15.7$ Hz, 1 H) 3.31 (d, $J=12.5$ Hz, 1 H) 3.43 - 3.61 (m, 3 H) 3.66 (d, $J=12.1$ Hz, 1 H) 4.04 - 4.18 (m, 1 H) 6.96 - 7.05 (m, 3 H) 7.08 (s, 1 H) 7.29 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.44 (s a, 1 H) 8.15 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.59 (s, 2 H)

15 Compuesto 67: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.55 - 1.65 (m, 2 H) 2.53 - 2.71 (m, 8 H) 2.90 (s, 2 H) 3.10 - 3.15 (m, 2 H) 3.22 - 3.30 (m, 2 H) 3.43 (s, 2 H) 6.46 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.90 - 7.03 (m, 4 H) 7.18 (s, 1 H) 7.30 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.35 (s a, 1 H) 7.65 (t, $J=6.0$ Hz, 1 H) 7.72 (dd, $J=8.8$, 2.2 Hz, 1 H) 8.12 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 8.22 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H) 8.76 (s, 1 H)

20 Compuesto 68: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.50 - 1.98 (m, 2 H) 2.06 - 2.71 (m, 8 H- parcialmente oscurecido por el pico de disolvente) 2.75 - 3.27 (m, 10 H) 3.33 - 3.45 (m, 2 H) 3.48 - 3.73 (m, 2 H) 6.37 - 7.06 (m, 4 H) 7.10 - 7.46 (m, 3 H) 7.64 - 7.91 (m, 1 H) 8.03 - 8.22 (m, 1 H) 8.27 - 8.42 (m, 1 H) 8.65 - 8.90 (m, 1 H)

Compuesto 69: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.66 - 1.93 (m, 2 H) 2.34 - 2.47 (m, 8 H) 2.74 - 2.97 (m, 4 H) 3.27-3.37 (m, 5 H) 3.40 (s a, 2 H) 6.43 - 6.57 (m, 1 H) 6.59 - 6.70 (m, 1 H) 6.75 - 7.03 (m, 3 H) 7.13 (s a, 1 H) 7.17 - 7.31 (m, 1 H) 7.39 (s a, 1 H) 7.63 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 8.14 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 8.23 (s a, 1 H) 8.40 (s a, 1 H)

25 Compuesto 70: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.03 - 2.45 (m, 8 H) 2.72 (s, 2H) 3.18 - 3.27 (m, 2 H) 3.45 (s a, 2 H) 3.50 - 3.55 (m, 2 H) 6.46 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.74 (t, $J=5.2$ Hz, 1 H) 6.83 - 6.88 (m, 1 H) 6.91 (dd, $J=5.2$, 1.4 Hz, 1 H) 6.94 (dd, $J=8.8$, 1.3 Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.26 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.56-7.61 (m, 2 H) 8.13 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H) 8.15 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H) 8.78 (s, 1 H)

30 Compuesto 72: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.55 - 1.70 (m, 2 H) 2.53 - 2.72 (m, 8 H- parcialmente oscurecido por el pico de disolvente) 2.91 (s, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.10 - 3.22 (m, 2 H) 3.43 (s, 2 H) 3.47 - 3.55 (m, 2 H) 6.60 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.95 - 7.00 (m, 2 H) 7.02 (dd, $J=5.4$, 1.3 Hz, 1 H) 7.20 (s a, 1 H) 7.30 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.35 (s a, 1 H) 7.73 (t, $J=6.3$ Hz, 1 H) 7.85 (dd, $J=8.8$, 2.4 Hz, 1 H) 8.14 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 8.34 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H) 8.77 (s, 1 H)

35 Compuesto 76: ^1H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33 (d, $J=6.2$ Hz, 3 H) 1.52 - 1.68 (m, 2 H) 2.53 (s a, 8 H) 2.78 (d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 2.96 (d, $J=15.7$ Hz, 1 H) 2.99 - 3.09 (m, 1 H) 3.09 - 3.19 (m, 1 H) 3.21 - 3.32 (m, 2 H) 3.44 - 3.55 (m, 1 H) 6.90 - 7.09 (m, 4 H) 7.25 - 7.39 (m, 2 H) 7.50 - 7.59 (m, 1 H) 7.62 - 7.72 (m, 1 H) 8.15 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 8.45 (s a, 1 H) 8.66 (s a, 1 H) 8.78 (s, 1 H)

40 Compuesto 83: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.77 - 0.97 (m, 2 H) 0.97 - 1.10 (m, 2 H) 1.48 - 1.66 (m, 1 H) 1.94 (ddd, $J=13.8$, 2.8, 2.7 Hz, 1 H) 2.17 - 2.32 (m, 1 H) 2.32 - 2.41 (m, 1 H) 2.41 - 2.47 (m, 2 H) 2.55 - 2.70 (m, 6 H) 2.88 - 3.02 (m, 1 H) 3.11 (s a, 1 H) 3.54 (dd, $J=12.5$, 2.0 Hz, 1 H) 3.61 - 3.67 (m, 1 H) 3.70 (d, $J=11.7$ Hz, 1 H) 3.89 (dd, $J=12.5$, 6.1 Hz, 1 H) 4.01 - 4.17 (m, 1 H) 4.47 (tdd, $J=6.0$, 6.0, 2.9, 2.8 Hz, 1 H) 6.95 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H) 6.99 (dt, $J=8.1$, 1.0 Hz, 1 H) 7.09 (dd, $J=5.2$, 1.6 Hz, 1 H) 7.22 - 7.31 (m, 2 H) 7.45 (s, 1 H) 7.85 (dd, $J=9.3$, 2.8 Hz, 1 H) 8.18 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H) 8.69 (s, 1 H) 8.74 (s, 2 H)

45 Compuesto 107: ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.89 - 0.94 (m, 2 H) 1.01 - 1.09 (m, 2 H) 1.59 - 1.71 (m, 2 H) 2.41 - 2.56 (m, 4 H) 2.67 - 2.79 (m, 4 H) 3.15 - 3.19 (m, 2 H) 3.34 - 3.39 (m, 2 H) 3.41 (s a, 2 H) 6.89 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H) 7.00 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.10 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.25 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.48 (s a, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 8.18 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H) 8.66 (s a, 1 H) 8.71 (s, 2 H)

50 Compuesto 126: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.62 - 2.76 (m, 4 H) 2.89 - 3.02 (m, 4 H) 3.35 (s, 2 H) 3.40 - 3.48 (m, 2 H) 3.55 (s, 2 H) 3.61 - 3.69 (m, 2 H) 6.94 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H) 6.98 - 7.08 (m, 3 H) 7.20 (t, $J=6.1$ Hz, 1 H) 7.29 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 8.16 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H) 8.47 (s a, 1 H) 8.51 (s, 2 H)

Compuesto 129: ^1H RMN (360 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2.59 (s, 4 H) 2.54 (s, 4 H) 2.80 (t, $J=5.7$ Hz, 2 H) 2.86 (t, $J=5.7$ Hz, 2 H) 3.07 (s, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 3.39 - 3.50 (m, 4 H) 3.54 (s, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 6.94 (dd, $J=5.1$, 1.5 Hz, 1 H) 6.98 (dd, $J=8.1$, 1.1 Hz, 1 H) 7.09 - 7.21 (m, 3 H) 7.32 - 7.41 (m, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.69 (t, $J=4.8$ Hz, 1 H) 8.31 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 8.88 (s, 2 H)

Compuesto 140: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.37 - 1.51 (m, 3 H) 1.56 - 1.65 (m, 2 H) 1.69 - 1.79 (m, 2 H) 2.00 (t, $J=10.6$ Hz, 2 H) 2.45 - 2.51 (m, 2 H- parcialmente oscurecido por el pico de disolvente) 2.87 (s, 2 H) 3.00 (d, $J=10.6$ Hz, 2 H) 3.11 - 3.20 (m, 2 H) 3.21 - 3.29 (m, 2 H) 6.47 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.85 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.89 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.96 (dd, $J=5.4$, 0.9 Hz, 1 H) 7.00 (t, $J=6.0$ Hz, 1 H) 7.16 - 7.32 (m, 3 H) 7.64 (t, $J=6.1$ Hz, 1 H) 7.74 (dd, $J=8.8$, 2.5 Hz, 1 H) 8.13 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 8.34 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H) 8.74 (s, 1 H)

Compuesto 141: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23 - 1.32 (m, 2 H) 1.70 - 2.11 (m, 3 H) 2.22 - 2.81 (m, 9 H- parcialmente oscurecido por el pico de disolvente) 2.89-2.98 (m, 1 H) 3.10 (d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 3.16 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 3.19 - 3.26 (m, 1 H) 3.28 - 3.32 (m, 1 H- parcialmente oscurecido por el pico de disolvente) 3.37 - 3.61 (m, 2 H) 3.69 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 3.83 - 4.06 (m, 1 H) 6.45 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H) 6.91 - 7.05 (m, 3 H) 7.13 (s, 1 H) 7.30 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.37 (t, $J=2.4$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=9.1$ Hz, 2 H) 8.13 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 8.33 (s a, 1 H) 8.77 (s, 1 H)

Compuesto 142:

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23 - 1.32 (m, 2 H) 1.70 - 2.11 (m, 3 H) 2.22 - 2.81 (m, 9 H- parcialmente oscurecido por el pico de disolvente) 2.89-2.98 (m, 1 H) 3.10 (d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 3.16 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 3.19 - 3.26 (m, 1 H) 3.28 - 3.32 (m, 1 H- parcialmente oscurecido por el pico de disolvente) 3.37 - 3.61 (m, 2 H) 3.69 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 3.83 - 4.06 (m, 1 H) 6.45 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H) 6.91 - 7.05 (m, 3 H) 7.13 (s, 1 H) 7.30 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.37 (t, $J=2.4$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=9.1$ Hz, 2 H) 8.13 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 8.33 (s a, 1 H) 8.77 (s, 1 H)

Compuesto 143: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23 - 1.32 (m, 2 H) 1.70 - 2.11 (m, 3 H) 2.22 - 2.81 (m, 9 H- parcialmente oscurecido por el pico de disolvente) 2.89-2.98 (m, 1 H) 3.10 (d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 3.16 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 3.19 - 3.26 (m, 1 H) 3.28 - 3.32 (m, 1 H- parcialmente oscurecido por el pico de disolvente) 3.37 - 3.61 (m, 2 H) 3.69 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 3.83 - 4.06 (m, 1 H) 6.45 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H) 6.91 - 7.05 (m, 3 H) 7.13 (s, 1 H) 7.30 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.37 (t, $J=2.4$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=9.1$ Hz, 2 H) 8.13 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 8.33 (s a, 1 H) 8.77 (s, 1 H)

Compuesto 144 : ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.30 - 2.43 (m, 4 H) 2.53 - 2.59 (m, 2 H) 3.36 - 3.67 (m, 11 H) 6.51 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.84 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.89 - 7.04 (m, 3 H) 7.14 - 7.31 (m, 2 H) 7.49 (s, 1 H) 7.71 (dd, $J=8.8$, 2.5 Hz, 1 H) 8.15 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 8.35 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H) 8.87 (s, 1 H)

Farmacología

Ensayo bioquímico de cinasa EF2K basado en lisado

Se adquirieron células LN-229 de ATCC (CRL-2611); son células de glioblastoma. Se utilizaron lisados celulares de LN229 en este ensayo de cinasa para proporcionar tanto la cinasa como el sustrato (EF2). Se desarrolló el ensayo de detección AlphaLISA p-eEF2 (Thr56) utilizando un formato de ensayo de tipo sándwich con dos anticuerpos específicos que reconocían diferentes epítomos de la diana, incluyendo un anticuerpo frente al sitio de fosforilación de interés. Se conjugó un anticuerpo anti-eEF2 sobre perlas aceptoras de AlphaLISA, mientras que el segundo anticuerpo se biotiniló y capturó mediante perlas donadoras recubiertas con estreptavidina.

Se mezcló compuesto con lisados de células LN-229 en presencia de un tampón de cinasa (por ejemplo HEPES) a un pH de 6.6, que contenía Mg^{2+} 10 mM (por ejemplo acetato de magnesio) y tri-fosfato de adenosina (ATP) 10 mM y se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se detuvo la reacción de cinasa con un exceso de sal de sodio del ácido etilendiaminatetraacético y se añadió el anticuerpo biotinilado anti-fosfo-eEF2 (3 nM) durante 1 hora. Después se añadieron las perlas aceptoras anti-EF2 (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) así como las perlas donadoras recubiertas con estreptavidina (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$) durante 1 hora, y se midió la señal de AlphaLISA en un instrumento Envision una vez, se dejó durante la noche, y se midió de nuevo para obtener la lectura final.

Ensayo basado en células de EF2K

En este ensayo, se utilizó 2-desoxiglucosa 2.5 mM para agotar el ATP intracelular y activar proteína cinasa activada por 5'-monofosfato de adenosina (AMPK) en las líneas de células de mama epiteliales inmortalizadas, MCF10A. Se adquirieron células MCF 10A de ATCC (CRL-10317). Esto dio como resultado una rápida activación de eEF2K y un aumento en la fosforilación de EF2 en Thr 56, lo cual se determinó utilizando un ensayo ELISA específico de fosfo (AlphaLISA) tal como se describió anteriormente en el ensayo de cinasa EF2K basado en lisado.

Se sembraron células MCF10A a una densidad de 1.25×10^5 células/ml a 100 μl /pocillo en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante 24 horas (37 °C, CO_2 al 5%). Se añade compuesto durante 1 hora, y se estimulan las células con 2.5 mM de 2-desoxi-glucosa durante 4 horas. Después se retira el medio y se someten las células a lisis en un tampón enfriado con hielo M-PER (Thermo Scientific, 78501), que contiene inhibidores de fosfatasa y proteasa. Se determinan los niveles de P-EF2 en estos lisados utilizando el ensayo AlphaLISA de P-EF2 descrito anteriormente.

Ensayo bioquímico de lípido cinasa Vps34

Se utilizó un ensayo de cinasa no radiométrico (ensayo ADP-Glo™, Promega, Madison, WI, EE.UU.) para medir la actividad de cinasa de la lípido cinasa PIK3C3. Todos los ensayos de cinasas se realizaron en placas de microtitulación de media área de 96 pocillos en un volumen de reacción de 25 μl . Se traspasó con pipeta el cóctel de

reacción en 3 etapas en el siguiente orden:

10 µl de solución ATP (en tampón de ensayo, véase a continuación)

5 µl de muestra de prueba en DMSO al 5%, 10 µl de mezcla de enzima/sustrato

- 5 Todos los ensayos de lípido cinasa contenían HEPES 50 mM (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico) - NaOH, pH 7.5, EGTA 1 mM ((etilenglicol-ácido tetraacético), NaCl 100 mM, CHAPS al 0.03% (3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato), DTT 2 mM (ditiotreitól), ATP 20 µM (correspondiente a la Km de ATP aparente), cinasa (7.6 nM) y sustrato (50 µM). El ensayo para PIK3C3 contenía adicionalmente MnCl₂ 3 mM.

- 10 Se incubaron los cócteles de reacción a 30° C durante 60 minutos. Se detuvo la reacción con 25 µl de reactivo ADP-Glo™ por pocillo. Se incubaron las placas durante 40 minutos a temperatura ambiente, seguido por adición de 50 µl de reactivo de detección de cinasa por pocillo e incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se determinó la señal con un lector de luminiscencia de microplacas (Victor, Perkin Elmer). Se realizó el ensayo o bien utilizando una única dosis de compuesto (concentración final de 1 µM en la reacción de ensayo) expresándose los datos resultantes como actividad residual en comparación con el control (DMSO), o bien utilizando una dilución en serie (semilogarítmica) de compuestos partiendo a 10 µM y reduciendo hasta 0.3 nM (concentraciones finales en el ensayo) expresándose los datos como pCI₅₀.

En la tabla 4 se muestran los resultados de los ensayos descritos anteriormente:

(pCI₅₀ es -logCI₅₀ en el que CI₅₀ representa la concentración expresada en M a la que el compuesto de prueba da una inhibición del 50%)

Comp n.º	eEF2K_C_alphalisa pCI50	eEF2K_C_PThr56 pCI50	VPS34_1 microM_ de control	% VPS34 pCI50
Compuesto 67	~6.45	5.40	34.00	
Compuesto 70	5.25	<4.52	72.57	
Compuesto 68	6.29	<4.52		5.33
Compuesto 72	6.54	5.23	50.80	
Compuesto 69	4.85	<4.52		
Compuesto 33	~7.66	~6.1		6.66
Compuesto 140	5.42	5.07	46.41	
Compuesto 141		~5.44		
Compuesto 142	7.45	5.80	40.04	
Compuesto 143	4.86	<4.52		5.67
Compuesto 39	6.56	4.91	45.71	
Compuesto 37	~4.61	<4.52	84.50	
Compuesto 144	~4.82	<4.52	53.74	
Compuesto 71	6.48	4.61	32.15	
Compuesto 40	6.79	~5.23	10.99	6.58
Compuesto 38	7.07	<4.52	43.29	
Compuesto 36	7.79	6.01		6.14
Compuesto 43	8.34	6.53	40.75	
Compuesto 45	6.52	4.73		6.55
Compuesto 13	6.19	5.04	34.94	

ES 2 665 797 T3

Comp n.º	eEF2K_C_alphalisa pCI50	eEF2K_C_PThr56 pCI50	VPS34_1 microM_ % de control	VPS34 pCI50
Compuesto 9	7.46	~5.26	7.10	6.78
Compuesto 116	5.57	4.72	33.55	
Compuesto 126	6.55	<4.52	52.70	
Compuesto 18	7.06	5.98	8.79	6.76
Compuesto 19	7.47	6.15		6.54
Compuesto 14	<4.52	<4.52	50.38	
Compuesto 17	<4.52	<4.52	62.44	
Compuesto 10	7.66	5.83	18.61	6.34
Compuesto 107	8.17	6.45		6.48
Compuesto 15	<4.52	<4.52	67.04	
Compuesto 16	<4.52	<4.52	46.10	
Compuesto 120	6.20	<4.52	23.74	6.53
Compuesto 106	6.12	4.54	22.36	6.23
Compuesto 2	7.32	~5.6		6.26
Compuesto 3	6.81	5.24	15.27	6.64
Compuesto 5	6.95	5.60	22.45	6.35
Compuesto 117	6.34	<4.52	16.31	6.85
Compuesto 118	6.51	4.81	70.61	
Compuesto 6	7.35	5.95		6.12
Compuesto 7	6.95	4.79	12.51	6.97
Compuesto 119	6.56	<4.52	58.90	
Compuesto 42	7.01	~5.64		6.15
Compuesto 44	7.61	5.06		5.81
Compuesto 76	7.80	~5.94		6.40
Compuesto 8	7.38	5.59	9.64	6.78
Compuesto 46	7.88	6.19		5.63
Compuesto 41	6.98	5.77	23.31	6.13
Compuesto 124	6.40	~4.6	65.50	
Compuesto 122	4.72	4.85	39.48	
Compuesto 27	7.97	~5.91		7.59
Compuesto 28	4.65	<5		<5
Compuesto 48	7.10	5.50	44.15	
Compuesto 123	6.35	5.27	73.39	
Compuesto 121	5.29	<5		5.58

ES 2 665 797 T3

Comp n.º	eEF2K_C_alphalisa pCI50	eEF2K_C_PThr56 pCI50	VPS34_1 microM_ % de control	VPS34 pCI50
Compuesto 47	8.07	6.38		5.04
Compuesto 101	6.70	5.40	31.08	
Compuesto 100	7.21	5.56	14.88	6.45
Compuesto 1	7.98	6.44		7.31
Compuesto 73	5.28	<5		<5
Compuesto 59	7.46	6.07		6.38
Compuesto 60	7.18	5.32	86.82	
Compuesto 54	7.96	6.10		5.01
Compuesto 55	8.07	6.11	29.55	6.26
Compuesto 25	5.63	<5		6.22
Compuesto 26	5.97	<5	4.67	7.18
Compuesto 61	7.90	6.37	80.70	
Compuesto 62	8.26	7.07		5.91
Compuesto 57	7.99	6.51		5.30
Compuesto 56	8.47	6.52		6.58
Compuesto 75	6.20	5.01	45.04	
Compuesto 102	7.09	5.88		
Compuesto 74	6.92	5.82	70.06	
Compuesto 63	7.71	5.76		
Compuesto 64	8.29	6.41		
Compuesto 145	~5.26	<5		
Compuesto 90	7.72	6.28		7.21
Compuesto 146	7.41	6.18	54.65	
Compuesto 114		<5	29.15	6.29
Compuesto 20	8.40	6.78		
Compuesto 149	5.20	<5		
Compuesto 148		<5	9.53	7.03
Compuesto 115	6.82	6.36		
Compuesto 34	6.48	~5.58	23.53	6.44
Compuesto 22	~7.98	6.44		
Compuesto 23	7.02	~5.53		5.76
Compuesto 128	6.54	6.38	74.48	
Compuesto 109	6.45	<5		
Compuesto 80	8.00	6.20		

ES 2 665 797 T3

Comp n.º	eEF2K_C_alphalisa pCI50	eEF2K_C_PThr56 pCI50	VPS34_1 microM_ % de control	VPS34 pCI50
Compuesto 81	8.31	6.51		
Compuesto 66	7.21	6.04		5.95
Compuesto 65	8.25	6.42		6.71
Compuesto 53	8.39	7.07		6.75
Compuesto 82	7.73	6.15		
Compuesto 83	8.06	6.18	42.32	
Compuesto 78	7.43	5.65	43.17	
Compuesto 77	7.37	5.42	86.17	
Compuesto 49	4.60	<5		
Compuesto 104	7.93	5.85		5.81
Compuesto 139	5.12	<5		
Compuesto 138	~5.8	<5		
Compuesto 113		5.26		
Compuesto 95	8.17	~6.19		
Compuesto 97	8.74	6.48		
Compuesto 12	6.84	<5		
Compuesto 11	8.56	6.54		
Compuesto 35	7.19	6.61	20.85	6.53
Compuesto 85	7.56	5.96		
Compuesto 84	7.14	5.99	21.55	6.49
Compuesto 93	7.10	6.20		
Compuesto 52	8.27	7.12		
Compuesto 79	7.01	5.94		
Compuesto 99	7.51	5.97		
Compuesto 86	6.47	<5	68.01	
Compuesto 87	7.71	~5.64	33.75	
Compuesto 88	7.19	6.34	66.48	
Compuesto 91	7.87	6.14		
Compuesto 133	<4.52	~5		
Compuesto 134	4.95	<5		
Compuesto 130	6.00	5.80	57.01	
Compuesto 131	7.21	5.60	56.21	
Compuesto 89	~8.35	6.49		
Compuesto 92	6.90	5.93		

Comp n.º	eEF2K_C_alphalisa pCI50	eEF2K_C_PThr56 pCI50	VPS34_1 microM_ % de control	VPS34 pCI50
Compuesto 96	8.40	7.09		
Compuesto 129	4.57	<5		
Compuesto 94	7.18	6.17		
Compuesto 147	6.40	5.98		
Compuesto 103	6.72	5.79		
Compuesto 125	5.24	<5		
Compuesto 50	7.99	6.45		
Compuesto 51		~5		
Compuesto 105		6.10		

Ejemplos de composiciones

La expresión "principio activo" (p.a.), según se utiliza en estos ejemplos, se refiere a un compuesto de fórmula (I), incluido cualquier tautómero o forma estereoisomérica del mismo, o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo; en particular para cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo.

- 5 Los siguientes son ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención:

1. Comprimidos

Principio activo	de 5 a 50 mg
Fosfato de dicalcio	20 mg
Lactosa	30 mg
10 Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

2. Suspensión

- 15 Se prepara una suspensión acuosa para su administración oral de modo que cada mililitro contiene de 1 a 5 mg del principio activo, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio,

1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 mL.

3. Producto inyectable

Se prepara una composición parenteral agitando un 1.5% (peso/volumen) del principio activo en una solución de NaCl al 0.9% o en propilenglicol al 10% en volumen en agua.

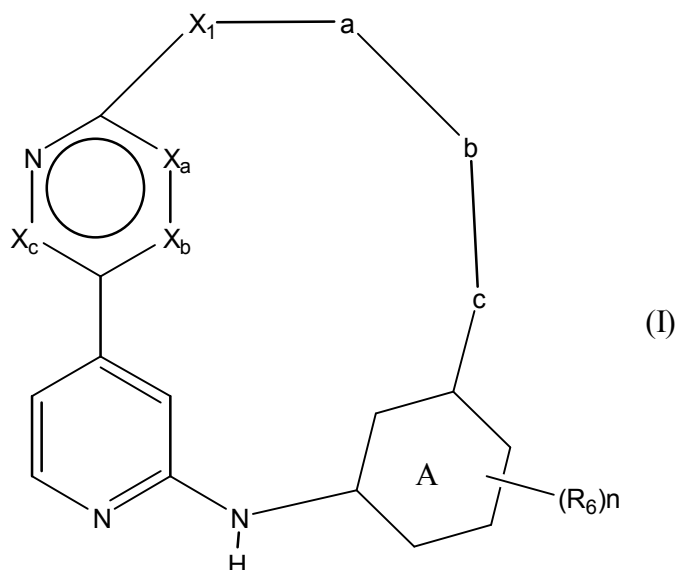
- 20 *4. Pomada*

Principio activo	de 5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina blanca	15 g
25 Agua	hasta 100 g

En este ejemplo, puede reemplazarse el principio activo por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, en la que

- 5 X_a , X_b y X_c cada uno de forma independiente representa CH o N;

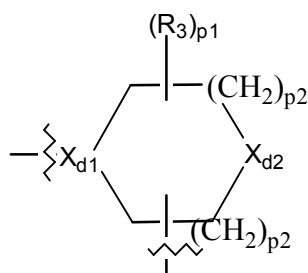
$-X_1-$ representa $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e$ -alcanodiil $C_{1-4}-(SO_2)_{p3}$ - o

$-(CH_2)_s-O-X_e$ -alcanodiil $C_{1-4}-(SO_2)_{p3}$ -; en el que cada uno de dichos restos alcanodiilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con hidroxilo o hidroxialquilo C_{1-4} ;

$-X_e-$ representa $-C(R_2)_2-$ o $-C(=O)-$;

- 10 a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ o $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$ o $-C(=O)-NR_4-C(R_{5b})_2-$;

b representa



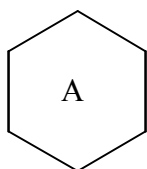
, en el que dicho anillo b puede contener enlaces adicionales para formar un sistema de anillo con puente seleccionado de 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonilo;

- 15 X_{d1} representa CH o N;

X_{d2} representa CH_2 o NH ;

con la condición de que al menos uno de X_{d1} y X_{d2} representa nitrógeno;

c representa un enlace, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR_{5a}-$, $-SO_2-$, o $-SO-$;



el anillo representa fenilo o piridilo;

R₁ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, haloalquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

-C(=O)NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -SO₂-R₉, R₁₁, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, -C(=O)-R₁₁, o -C(=O)-alquil C₁₋₄-R₁₁;

5 cada R₂ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, carboxilo,

-C(=O)-O-alquilo C₁₋₄ en el que alquilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con alquioxilo C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquil C₁₋₄) en el que alquilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con alquioxilo C₁₋₄, o -C(=O)-N(alquil C₁₋₄)₂ en el que cada alquilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con alquioxilo C₁₋₄;

10 o R₁ y un R₂ se toman juntos para formar alcanodiilo C₁₋₄ o alquendiilo C₂₋₄, estando cada uno de dicho alcanodiilo C₁₋₄ y alquendiilo C₂₋₄ sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N₃, hidroxialquilo C₁₋₄, -NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NH-SO₂-NR₇R₈, -C(=O)-NR₇R₈, o -NH-C(=O)-NR₇R₈;

o R₁ y R₁₂ se toman juntos para formar alcanodiilo C₁₋₄ o alquendiilo C₂₋₄, estando cada uno de dicho alcanodiilo C₁₋₄ y alquendiilo C₂₋₄ sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N₃, hidroxialquilo C₁₋₄, -NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NH-SO₂-NR₇R₈, -C(=O)-NR₇R₈, o -NH-C(=O)-NR₇R₈;

20 cada R₃ representa independientemente hidrógeno; oxo; hidroxilo; carboxilo; -NR_{3a}R_{3b}; -C(=O)-NR_{3a}R_{3b}; hidroxiálquilo C₁₋₄; haloálquilo C₁₋₄; -(C=O)-álquilo C₁₋₄; -C(=O)-O-álquilo C₁₋₄ en el que dicho álquilo C₁₋₄ puede estar sustituido opcionalmente con fenilo; álquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con ciano, carboxilo, alquiloxilo C₁₋₄, -C(=O)-O-álquilo C₁₋₄, -O-C(=O)-álquilo C₁₋₄, -NR_{3e}R_{3f}, -C(=O)-NR_{3e}R_{3f}, -SO₂-NR_{3e}R_{3f}, Q, -C(=O)-Q, o -SO₂-Q; hidroxiálquilo C₁₋₄-álquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄-hidroxiálquilo C₁₋₄; hidroxi-alquiloxi C₁₋₄-hidroxiálquilo C₁₋₄; o alquiloxi C₁₋₄-álquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con ciano, carboxilo, alquiloxilo C₁₋₄, -C(=O)-O-álquilo C₁₋₄, -O-C(=O)-álquilo C₁₋₄, -NR_{3e}R_{3f}, -C(=O)-NR_{3e}R_{3f}, -SO₂-NR_{3e}R_{3f}, R₁₀, -C(=O)-R₁₀, o -SO₂-R₁₀; o

25 dos sustituyentes R₃ unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C₂₋₅ o -(CH₂)_p-O-(CH₂)_q;

cada R_{3a} y R_{3b} representa independientemente hidrógeno; -(C=O)-alquilo C₁₋₄; -SO₂-NR_{3c}R_{3d}; o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con alquioxilo C₁₋₄; o

30 R_{3a} y R_{3b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o SO₂, estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, o haloalquilo C₁₋₄;

cada R_{3c} y R_{3d} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o -(C=O)-alquilo C₁₋₄; o

35 R_{3c} y R_{3d} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o SO₂, estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, o haloalquilo C₁₋₄;

cada R_{3e} y R_{3f} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con alquioxilo C₁₋₄, - (C=O)-alquilo C₁₋₄, o -SO₂-NR_{3c}R_{3g};

R₄ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

40 cada R_{5a} representa independentemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

dos sustituyentes R_{5a} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} o $-(CH_2)_p-O-$ $(CH_2)_q-$;

R_{5a'} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

45 cada R_{5b} representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con NR_{5b1}R_{5b2}; alquilo C₁₋₄-
alquilo C₁₋₄; hidroxialquilo C₁₋₄; hidroxilo; cicloalquilo C₃₋₆; o fenilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄, halo,
hidroxilo o alquilo C₁₋₄; o

dos sustituyentes R_{sb} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} o $-(CH_2)_p-O-$ $(CH_2)_n-$;

50 R_{5b1} y R_{5b2} representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄, -
(C=O)-alquilo C₁₋₄, o -SO₂-NR_{5b3}R_{5b4};

R_{5b3} y R_{5b4} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o $-(C=O)$ -alquilo C_{1-4} ; o

R_{5b3} y R_{5b4} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo, o haloalquilo C_{1-4} ;

5 cada R_6 representa independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , $-NR_{6a}R_{6b}$, o $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

cada R_{6a} y R_{6b} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada R_7 y R_8 representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , o cicloalquilo C_{3-6} ; o

10 R_7 y R_8 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo, o haloalquilo C_{1-4} ;

R_9 representa alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , o cicloalquilo C_{3-6} ;

15 cada R_{10} representa independientemente un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo o haloalquilo C_{1-4} ;

20 cada R_{11} representa independientemente cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, o un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo, o haloalquilo C_{1-4} ;

cada R_{12} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

25 Q representa un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo o haloalquilo C_{1-4} ;

n representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

m representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

p representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

30 p_1 representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

cada p_2 representa independientemente un número entero con un valor de 0, 1 ó 2;

r representa un número entero con un valor de 0, 1 ó 2;

cada p_3 representa independientemente un número entero con un valor de 0 ó 1;

cada s representa independientemente un número entero con un valor de 0, 1 ó 2;

35 o un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

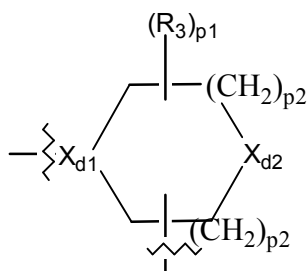
X_a , X_b y X_c cada uno de forma independiente representa CH o N;

$-X_1-$ representa $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e$ -alcanodiil $C_{1-4}-(SO_2)_{p3}$;

$-X_e-$ representa $-C(R_2)_2-$;

40 a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ o $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$;

b representa



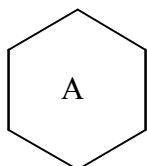
, en el que dicho anillo b puede contener enlaces adicionales para formar un sistema de anillo con puente seleccionado de 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonilo;

X_{d1} representa CH o N;

5 X_{d2} representa NH;

con la condición de que al menos uno de X_{d1} y X_{d2} representa nitrógeno;

c representa un enlace, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-O-$, $-NR_{5a}-$;



el anillo representa fenilo o piridilo;

10 R_1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquínilo C_{2-4} , cianoalquilo C_{1-4} , $-C(=O)-$ alquilo C_{1-4} , $-C(=O)-$ haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , alquilo C_{1-4} sustituido con R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, o $-C(=O)-$ alquil $C_{1-4}-R_{11}$;

15 cada R_2 representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con cicloalquilo C_{3-6} , hidroxialquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , carboxilo, $-C(=O)-O-$ alquilo C_{1-4} en el que alquilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con alquiloxilo C_{1-4} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ (alquil C_{1-4}) en el que alquilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con alquiloxilo C_{1-4} , o $-C(=O)-N$ (alquil C_{1-4}) $_2$ en el que cada alquilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con alquiloxilo C_{1-4} ;

20 o R_1 y un R_2 se toman juntos para formar alcanodiilo C_{3-4} o alquenodiilo C_{3-4} , estando cada uno de dicho alcanodiilo C_{3-4} y alquenodiilo C_{3-4} sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N_3 , hidroxialquilo C_{1-4} , $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, o $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;

25 cada R_3 representa independientemente hidrógeno; oxo; hidroxilo; carboxilo; $-NR_{3a}R_{3b}$; $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hidroxialquilo C_{1-4} ; haloalquilo C_{1-4} ; $-C(=O)-$ alquilo C_{1-4} ; $-C(=O)-O-$ alquilo C_{1-4} en el que dicho alquilo C_{1-4} puede estar sustituido opcionalmente con fenilo; alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con ciano, carboxilo, alquiloxilo C_{1-4} , $-C(=O)-O-$ alquilo C_{1-4} , $-O-C(=O)-$ alquilo C_{1-4} , $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$, Q , $-C(=O)-Q$, o $-SO_2-Q$; hidroxi-alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ; alquiloxi C_{1-4} -hidroxialquilo C_{1-4} ; hidroxi-alquiloxi C_{1-4} -hidroxialquilo C_{1-4} ; o alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con ciano, carboxilo, alquiloxilo C_{1-4} , $-C(=O)-O-$ alquilo C_{1-4} , $-O-C(=O)-$ alquilo C_{1-4} , $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$, R_{10} , $-C(=O)-R_{10}$, o $-SO_2-R_{10}$; o

dos sustituyentes R_3 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} o $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

30 cada R_{3a} y R_{3b} representa independientemente hidrógeno; $-C(=O)-$ alquilo C_{1-4} ; $-SO_2-NR_{3c}R_{3d}$; o alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con alquiloxilo C_{1-4} ; o

35 R_{3a} y R_{3b} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo, o haloalquilo C_{1-4} ;

cada R_{3c} y R_{3d} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o $-C(=O)-$ alquilo C_{1-4} ; o

40 R_{3c} y R_{3d} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo, o haloalquilo C_{1-4} ;

cada R_{3e} y R_{3f} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} , $-(C=O)$ -alquilo C_{1-4} , o $-SO_2-NR_{3c}R_{3d}$;

R_4 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ;

cada R_{5a} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

- 5 dos sustituyentes R_{5a} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} o $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

$R_{5a'}$ representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

- 10 cada R_{5b} representa independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con $NR_{5b1}R_{5b2}$; alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ; hidroxialquilo C_{1-4} ; hidroxilo; cicloalquilo C_{3-6} ; o fenilo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo o alquilo C_{1-4} ; o

dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} o $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

R_{5b1} y R_{5b2} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} , $-(C=O)$ -alquilo C_{1-4} , o $-SO_2-NR_{5b3}R_{5b4}$;

- 15 R_{5b3} y R_{5b4} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o $-(C=O)$ -alquilo C_{1-4} ; o

R_{5b3} y R_{5b4} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo, o haloalquilo C_{1-4} ;

- 20 cada R_6 representa independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , $-NR_{6a}R_{6b}$, o $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

cada R_{6a} y R_{6b} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada R_7 y R_8 representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , o cicloalquilo C_{3-6} ; o

- 25 R_7 y R_8 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo, o haloalquilo C_{1-4} ;

R_9 representa alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , o cicloalquilo C_{3-6} ;

- 30 cada R_{10} representa independientemente un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo o haloalquilo C_{1-4} ;

- 35 cada R_{11} representa independientemente cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, o un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo, o haloalquilo C_{1-4} ;

cada R_{12} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

- 40 Q representa un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo o haloalquilo C_{1-4} ;

n representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

m representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

p representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

p1 representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

- 45 cada p2 representa independientemente un número entero con un valor de 0, 1 ó 2;

r representa un número entero con un valor de 0, 1 ó 2;

cada p_3 representa independientemente un número entero con un valor de 0 ó 1;

cada s representa independientemente un número entero con un valor de 0, 1 ó 2.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

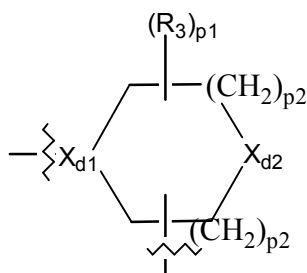
X_a , X_b y X_c cada uno de forma independiente representa CH o N;

5 $-X_1-$ representa $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e$ -alcanodiil $C_{1-4}-(SO_2)_{p3}$;

$-X_e-$ representa $-C(R_2)_2-$;

a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ o $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$;

b representa

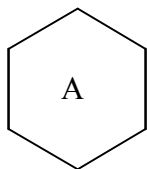


10 en donde dicho anillo b puede contener enlaces adicionales para formar un sistema de anillo con puente seleccionado de 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo;

X_{d1} representa CH o N;

X_{d2} representa NH;

c representa un enlace, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-O-$, $-NR_{5a}-$;



el anillo A representa fenilo o piridilo;

15 R_1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con R_{11} , o $-C(=O)-R_{11}$; en particular R_1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con R_{11} , o $-C(=O)-R_{11}$;

cada R_2 representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con cicloalquilo C_{3-6} , carboxilo, $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ (alquil C_{1-4});

20 o R_1 y un R_2 se toman juntos para formar alcanodiilo C_{1-4} o alqueno C_{2-4} , estando cada uno de dicho alcanodiilo C_{1-4} y alqueno C_{2-4} sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N_3 , $-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$;

o R_1 y R_{12} se toman juntos para formar alcanodiilo C_{1-4} ;

25 cada R_3 representa independientemente hidrógeno; hidroxi-alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} ; o alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con ciano o $-NR_{3e}R_{3f}$; o

dos sustituyentes R_3 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} ;

cada R_{3e} y R_{3f} representa independientemente hidrógeno, o $-(C=O)$ -alquilo C_{1-4} ;

R_4 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada R_{5a} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

30 dos sustituyentes R_{5a} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C_{2-5} o $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

$R_{5a'}$ representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada R_{5b} representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con NR_{5b1}R_{5b2}; alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; hidroxialquilo C₁₋₄; hidroxilo; cicloalquilo C₃₋₆; o fenilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo o alquilo C₁₋₄; o

5 dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar alcanodiilo C₂₋₅ o -(CH₂)_p-O-(CH₂)_q;

R_{5b1} y R_{5b2} representan independientemente hidrógeno, -(C=O)-alquilo C₁₋₄;

cada R_6 representa independientemente hidrógeno, halo, o $-C(=O)NR_6aR_6b$;

cada R_{6a} y R_{6b} representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R₇ y R₈ representa independientemente hidrógeno;

10 cada R₁₁ representa independientemente cicloalquilo C₃₋₆;

cada R₁₂ representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

n representa un número entero con un valor de 1;

m representa un número entero con un valor de 1;

p representa un número entero con un valor de 1;

15 p1 representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

cada p_2 representa independientemente un número entero con un valor de 0, 1 ó 2;

r representa un número entero con un valor de 1;

cada p_3 representa independientemente un número entero con un valor de 0 ó 1;

cada s representa independientemente un número entero con un valor de 0 ó 1.

20 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

X_a es N; X_b y X_c representan CH:

R₁ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenoilo C₂₋₄, alquínilo C₂₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -C(=O)NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -SO₂-R₉, R₁₁, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, -C(=O)-R₁₁, o -C(=O)-alquil C₁₋₄-R₁₁;

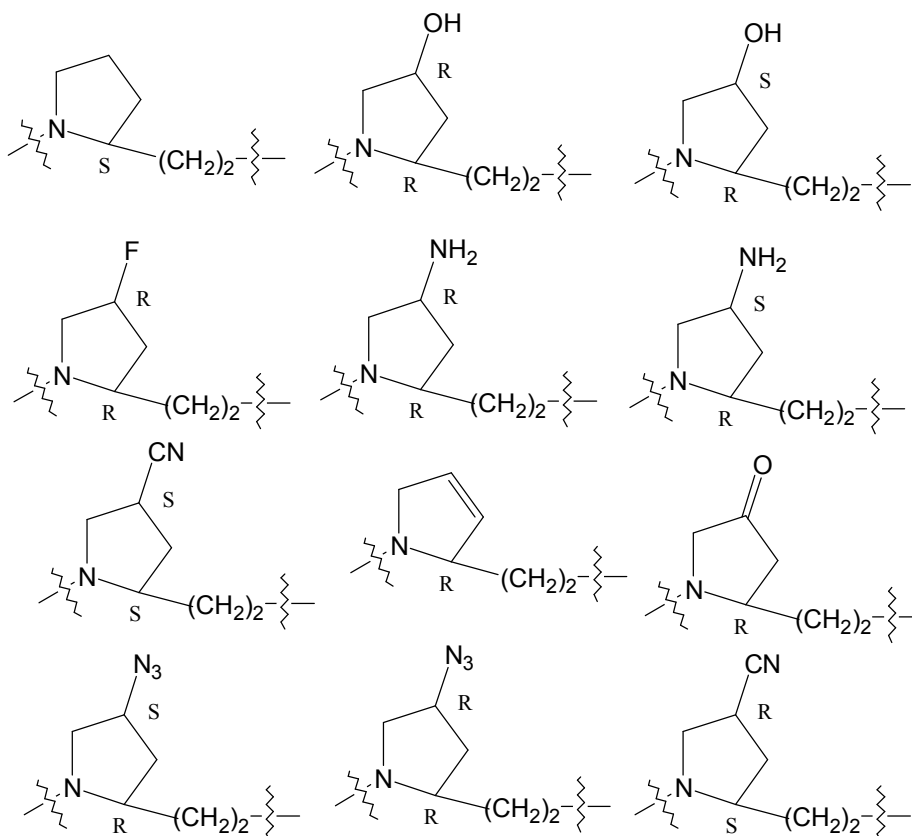
25 cada R₂ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, carboxilo, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄ en el que alquilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄, o -C(=O)-NH₂; o

R₁ y un R₂ se toman juntos para formar alcanodiilo C₃₋₄ o alquendiilo C₃₋₄, estando cada uno de dicho alcanodiilo C₃₋₄ y alquendiilo C₃₋₄ sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N₃, hidroxialquilo C₁₋₄, -NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NH-SO₂-NR₇R₈, -C(=O)-NR₇R₈, o -NH-C(=O)-NR₇R₈;

R_{12} es hidrógeno.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

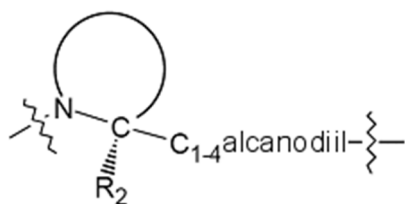
35 -X₁- representa -CH₂-NR₁-CH₂-alcanodiilo C₁₋₄-, -NR₁-CH₂-alcanodiilo C₂₋₄-, o -X₁- representa uno de los siguientes grupos en los que -(CH₂)₂- está unido a la "variable a":



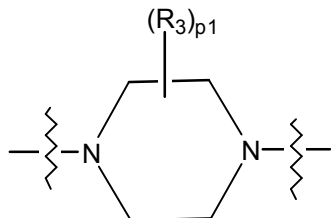
R₁ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

a representa -NR₄-C(=O)-[C(R_{5b})₂]_r- o -NR₄-C(R_{5b})₂-C(=O)-.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde si R₁ se toma junto con un R₂, el enlace hacia el segundo sustituyente R₂ está orientado tal como se muestra a continuación:



7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde b representa



8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

- 10 R₁ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁, o -C(=O)-R₁₁;

cada R₂ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆, carboxilo, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquil C₁₋₄); o

R_1 y un R_2 se toman juntos para formar alcanodiilo C_{1-4} o alquendiilo C_{2-4} , estando cada uno de dicho alcanodiilo C_{1-4} y alquendiilo C_{2-4} sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado de hidroxilo, oxo, halo, ciano, N_3 , $-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$.
- 5 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde c es CH_2 .
11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde X_a es N; X_b y X_c representan CH.
12. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 11.
13. Un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso como un medicamento.
14. Un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el
15 tratamiento o la prevención de una enfermedad o un estado seleccionado de cáncer, depresión, y trastornos del aprendizaje y la memoria.
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en donde la enfermedad o el estado se selecciona de glioblastoma, meduloblastoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovarios y cáncer colorrectal.