

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 723**

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/EP2015/057399**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015** **WO15150555**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2015** **E 15713522 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.02.2018** **EP 3126364**

54 Título: **Derivados macrocíclicos de pirimidina**

30 Prioridad:

03.04.2014 EP 14163443

05.09.2014 EP 14183747

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.05.2018

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (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;
EMBRECHTS, WERNER, CONSTANT, JOHAN;
WROBLOWSKI, BERTHOLD y
MEERPOEL, LIEVEN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 667 723 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 macrocíclicos de pirimidina

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a derivados macrocíclicos de pirimidina sustituida 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, el alargamiento de la proteína es una etapa crítica y energéticamente costosa de la síntesis de nuevas proteínas. El índice de alargamiento de la proteína está por tanto estrictamente regulado para coordinar la disponibilidad de recursos (energía, aminoácidos) con la demanda de proteínas de nueva síntesis. El factor 2 de alargamiento eucariota (EF2) es esencial para el alargamiento de la proteína: su afinidad por el ribosoma, y por tanto, el índice de alargamiento de la proteína, está controlado por su estado de fosforilación. La fosforilación de eEF2 en la treonina 56 por el factor 2 de alargamiento de la quinasa (EF2K o eEF2K) disminuye la
- 15 afinidad de EF2 por el ribosoma, y reduce los índices de alargamiento de las 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 estados de mayor gasto energético, tales como ejercicio muscular. Además, la regulación subcelular local de la fosforilación de EF2 por EF2K en los conos de crecimiento de los nervios o en la sinapsis asegura la traducción preferente de determinados factores de crecimiento y neurotransmisores nerviosos. La desregulación de la fosforilación de EF2 (Thr56) se ha asociado con algunas patologías devastadoras, incluyendo
- 20 cáncer y depresión. Las células tumorales experimentan a menudo diversas formas de estrés (hipoxia, privación de nutrientes), y por tanto, desencadenan la actividad de eEF2K para equilibrar los índices de alargamiento de la proteína con la demanda elevada para la síntesis de proteínas de novo. De hecho, EF2 está muy fosforilado en el tejido tumoral en comparación con el tejido normal como una 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 fatalmente 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) juega un papel crítico en la actividad
- 25 antidepresiva de actuación rápida de los antagonistas de NMDA (ácido N-metil-D-aspartico) (tales como ketamina); se piensa que los reducidos niveles de fosforilación de EF2 son críticos para permitir la traducción de BDNF, y por tanto, se ha propuesto la inhibición de EF2K como un tratamiento antidepresivo de actuación rápida (Kavalali et al., *Am J Psychiatry* 2012, 169(11):1150-1156).

- 35 Consistente con su papel en casos de hipoxia e inanición, EF2K se activa mediante fosforilación directa por el AMPK, mientras que EF2K se regula mediante fosforilación inhibidora por crecimiento y quinasas del ciclo celular, tales como S6k y CDK2. Además, EF2K es una quinasa dependiente de Ca²⁺/calmodulina; esta regulación puede ser clave para la regulación sináptica de EF2K. (Browne et al., *Eur J Biochem.* 2002, 269(22):5360-5368).

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

- Además, para la regulación estricta de la síntesis de proteínas bajo estrés celular, como se ha descrito anteriormente, muchos tipos de células utilizan la autofagia como 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, donde el contenido citosólico, incluyendo las proteínas, los agregados de proteínas y los orgánulos completos están inmersos en vesículas (autofagosomas), que se fusionan con lisosomas para posibilitar la degradación de las macromoléculas para recuperar los bloques de construcción (aminoácidos, ácidos grasos, nucleótidos) y la energía (Hait et al., *Clin Cancer Res.* 2006, 12:1961-1965). La doble membrana de los autofagosomas consiste básicamente en fosfatidilinositol-(3)-fosfato [PI(3)P], el producto de la clase III PI3K, Vps34 (denominado también PIK3C3). Vps34, y la proteína adaptadora, Beclin1, son esenciales para la autofagia en células de mamífero (Amaravadi et al., *Clin Cancer Res.* 2011, 17:654-666). La autofagia está regulada en exceso en tumores, y la inhibición de la autofagia utilizando el agente lisosomotrópico, cloroquina (que inhibe la fusión de los lisosomas con los autofagosomas) o las soluciones del ARNi pueden impedir la tumorigénesis. Además, la inhibición de la autofagia ha mostrado sensibilizar tumores a agentes quimioterapéuticos, radiación, inhibidores del proteosoma, e inhibidores de la quinasa (tales como el receptor EGFR de las tirosina quinasas, clase I PI3K, mTOR, y Akt) (Amaravadi et al., *Clin Cancer Res.* 2011, 17:654-666). La utilidad clínica de cloroquina en el tratamiento de pacientes de malaria, artritis reumatoide, lupus y VIH sugiere una posible utilidad de los inhibidores de la autofagia también para aquellas patologías (Ben-Zvi et al., *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012, 42(2):145-53).

La inhibición de la clase III PI3K, Vps34, puede inhibir la autofagia en células cancerosas bajo estrés. Además, se ha descubierto que las células cancerosas, parcialmente deficientes mediante la inactivación génica de la beclina, son especialmente sensibles a la inhibición de Vps34, sugiriendo que los tumores deficientes en autofagia (debido, por ejemplo a la delección monoalélica de la beclina1, como se ha encontrado frecuentemente en cáncer de mama, ovario 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.

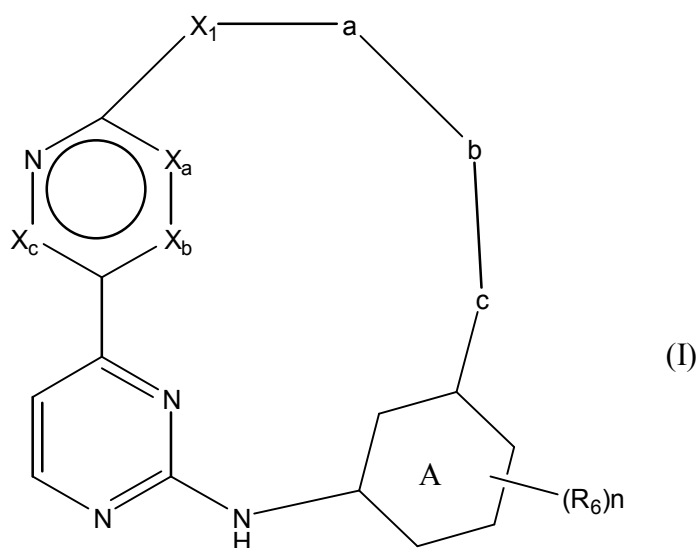
El documento WO 2009/112439 describe 4-aril-2-anilino-pirimidinas como inhibidores de la PLK quinasa.

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

Sumario de la invención

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora de EF2K y, opcionalmente, tienen también 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 concreto tratar, enfermedades tales como el cáncer, la depresión y los trastornos de memoria y 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 entre el grupo que consiste en glioblastoma, meduloblastoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, y cáncer colorrectal, y similares.

Esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I),



tautómeros y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, donde

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

$-X_1-$ representa $-(CHR_{12})_5-NR_1-X_e$ -alcanodiil $C_{1-4}-(SO_2)_{p3}-$ o

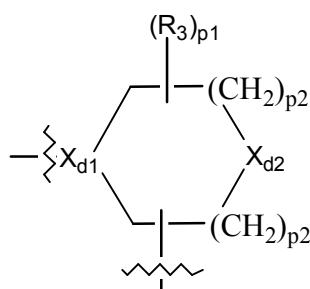
$-(CH_2)_5-O-X_e$ -alcanodiil $C_{1-4}-(SO_2)_{p3}-$; donde cada uno de dichos restos alcanodiilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con hidroxilo o hidroxiálquilo C_{1-4} ;

$-X_e-$ 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



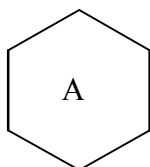
, donde dicho anillo b puede contener enlaces extra para formar un sistema de anillo con puente seleccionado entre 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonilo;

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;

R_1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cianoalquilo C_{1-4} ,

10 $-C(=O)-$ alquilo C_{1-4} , $-C(=O)-$ haloalquilo C_{1-4} , hidroalquilo 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 $-C(=O)-$ alquilo $C_{1-4}-R_{11}$;

Cada R_2 representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con

15 cicloalquilo C_{3-6} , hidroalquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , carboxilo, $-C(=O)-O-$ alquilo C_{1-4} donde alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ (alquilo C_{1-4}) donde alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} , o $-C(=O)-N$ (alquilo C_{1-4})₂ donde cada alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} ;

o R_1 y un R_2 se toman juntos para formar alcanodiilo C_{1-4} o alquenodiilo C_{2-4} , cada uno de dichos alcanodiilo C_{1-4} y alquenodiilo C_{2-4} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre hidroxilo, oxo, halo, ciano, N_3 , hidroalquilo 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 o R_1 y R_{12} se toman juntos para formar alcanodiilo C_{1-4} o alquenodiilo C_{2-4} , cada uno de dichos alcanodiilo C_{1-4} y alquenodiilo C_{2-4} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre hidroxilo, oxo, halo, ciano, N_3 , hidroalquilo C_{1-4} ,

25 $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, o $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;

Cada R_3 representa independientemente hidrógeno; oxo; hidroxilo; carboxilo; $-NR_{3a}R_{3b}$;

$-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hidroalquilo C_{1-4} ; haloalquilo C_{1-4} ; $-C(=O)-$ alquilo C_{1-4} ;

$-C(=O)-O-$ alquilo C_{1-4} donde dicho alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con fenilo; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con ciano, carboxilo, alquiloxi C_{1-4} ,

30 $-C(=O)-O-$ 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 $-SO_2-Q$; hidroalquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} ; alquiloxi C_{1-4} hidroalquilo C_{1-4} ;

hidroalquiloxi C_{1-4} hidroalquilo C_{1-4} ; o alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con ciano, carboxilo, alquiloxi 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 $-SO_2-R_{10}$;

35 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} representan independientemente hidrógeno; $-(C=O)$ -alquilo C_{1-4} ; $-SO_2-NR_{3c}R_{3d}$; o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; o

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

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

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

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

- 15 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

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

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

- 20 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 opcionalmente sustituido 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 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

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

- 30 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 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de C_{1-4} alquilo, halo, hidroxilo, o halo C_{1-4} alquilo;

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

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

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

cicloalquilo C_{3-6} ; o

- 40 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 opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado 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} ;

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

cada R_{11} representa independientemente cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, o un anillo monocíclico heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo, o haloalquilo C_{1-4} ;

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

Q representa un anillo monocíclico heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo o haloalquilo C_{1-4} ;

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

10 m representa un número entero con un valor de 1 o 2;

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

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

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

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

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

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

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 composiciones farmacéuticas que los comprenden.

20 Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora de EF2K y opcionalmente también 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 el cáncer, la depresión, neuroplasticidad (plasticidad sináptica y plasticidad no sináptica), y en los trastornos de la memoria y el aprendizaje. En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención y las composiciones farmacéuticas de estos

25 pueden ser útiles en el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica o un tumor sólido. En una realización específica, dicho tumor sólido se selecciona entre el grupo que consiste en glioblastoma, meduloblastoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, y cáncer colorrectal, y similares.

En vista de las propiedades farmacológicas mencionadas anteriormente de los compuestos de Fórmula (I) y de las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y de sus solvatos, se concluye que pueden ser adecuados para su

30 uso como un medicamento.

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

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

35

La presente invención se describirá más detalladamente más adelante. En los siguientes fragmentos, se definen más detalladamente aspectos diferentes 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 señalada como preferida o beneficiosa puede combinarse con cualquier otra característica o características señaladas como preferidas o beneficiosas.

40

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" se refiera a 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 en forma de un agente terapéutico.

Cuando cualquier variable aparezca 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 las demás apariciones.

Cuando 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 anulares indican que el enlace se puede unir a cualquiera de los átomos anulares adecuados.

Siempre que se utilice el término "sustituido con 1 a 4 sustituyentes" en la presente invención, se entiende que indica que de 1 a 4 hidrógenos, en particular de 1 a 3 hidrógenos, preferentemente 1 o 2 hidrógenos, más preferentemente 1 hidrógeno, del átomo o radical indicado en la expresión en la que se utiliza el término "sustituido" son reemplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal y que la sustitución genere un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea lo suficientemente robusto para soportar un proceso de aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en forma de un agente terapéutico.

Siempre que se utilice el término "sustituido con" sin una indicación del número de sustituyentes en la presente invención, a menos que se indique otra cosa o que sea obvio por el contexto, se entiende que indica que un (1) hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión en la que se utiliza el término "sustituido", se reemplaza por un sustituyente procedente del grupo indicado, siempre que la sustitución genere un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea lo suficientemente robusto para soportar un proceso de aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en forma de un agente terapéutico. Por ejemplo "alquilo C₁₋₄ sustituido con ciano" significa un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un ciano. "alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con ciano" significa un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un ciano.

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

El término "halo", como un grupo o parte de un grupo, es genérico para flúor, 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} donde n es un número comprendido entre 1 y 4. Los grupos alquilo C₁₋₄ comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 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 "alquilo C₁₋₄", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical de Fórmula -OR[°] donde R[°] es alquilo C₁₋₄. Los ejemplos no limitantes de alquilo C₁₋₄ adecuados incluyen metiloxi (también metoxi), etiloxi (también etoxi), propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi y *tert*-butiloxi.

La expresión "cicloalquilo C₃₋₆", sola o combinada, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado cíclico que contiene de 3 a 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 usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄, tal como se ha definido en el presente documento, donde se reemplazan uno o más átomos de hidrógeno por un grupo hidroxilo. El término "hidroxialquilo C₁₋₄", por lo tanto, 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. Los ejemplos de dichos grupos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.

En una realización concreta 'hidroxialquilo C₁₋₄' se limita a monohidroxialquilo C₁₋₄.

El término 'hidroxialquilo C₁₋₄' que se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidroxialquilo C₁₋₄-O- donde "hidroxialquilo C₁₋₄" es como se ha definido anteriormente.

El término 'hidroxialquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄' que se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidroxialquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ donde "hidroxialquilo C₁₋₄" y "alquilo C₁₋₄" son como se ha definido anteriormente.

El término 'alquiloxi C₁₋₄ hidroxialquilo C₁₋₄' que se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ -O-hidroxialquilo C₁₋₄ donde "hidroxialquilo C₁₋₄" y "alquilo C₁₋₄" son como se ha definido anteriormente.

- 5 El término 'hidroxialquilo C₁₋₄ hidroxialquilo C₁₋₄' que se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidroxialquilo C₁₋₄-O-hidroxialquilo C₁₋₄ donde "hidroxialquilo C₁₋₄" como se ha definido anteriormente.

- 10 El término 'haloalquilo C₁₋₄' que se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ como se ha definido en el presente documento donde uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. El término 'haloquilo C₁₋₄', por lo tanto, incluye monohaloalquilo C₁₋₄ y también polihaloalquilo C₁₋₄. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados con un halógeno, de modo que el haloalquilo C₁₋₄ puede tener uno, dos, tres o más grupos halógenos. Ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

El término "cianoalquilo C₁₋₄" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ como se define en el presente documento que está sustituido con un grupo ciano.

- 15 El término 'alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄' que se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ donde alquilo C₁₋₄ es como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metoxietilo, etoxietilo, propoximetilo, butoxipropilo, y similares.

- 20 El término 'haloalquilo C₁₋₄' que se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo a-O-alquilo C₁₋₄, tal como se ha definido en el presente documento, donde se reemplazan uno o más átomos de hidrógeno por un halógeno. El término 'haloalquilo C₁₋₄', por lo tanto, incluye monohaloalquilo C₁₋₄ y también polihaloalquilo C₁₋₄. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados con un halógeno, de modo que el haloalquilo C₁₋₄ puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Ejemplos de tales grupos incluyen 1-fluoroetiloxi, 2-fluorometiloxi, difluorometiloxi o trifluoroetiloxi y similares.

- 25 El término 'haloalquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄' que se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un haloalquilo C₁₋₄. El término 'haloalquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄' se refiere por tanto a un grupo haloalquilo C₁₋₄ alquilo-C₁₋₄ donde "haloalquilo C₁₋₄" y "alquilo C₁₋₄" son como se define anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos incluyen 1-fluoroetiloximetilo, 2-fluoroetiloximetilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-etilo y similares.

- 30 El término "alqueno C₂₋₄", tal como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, representa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 2 y 4 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono-carbono, tal como, sin carácter limitante, etenilo, propenilo, butenilo, y similares.

La expresión "alquino C₂₋₄" que se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y que contiene un triple enlace carbono-carbono.

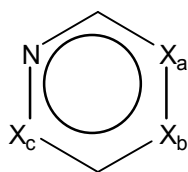
- 35 Los ejemplos de anillos heterocíclicos monocíclicos saturados de 4 a 7 miembros que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o SO₂ (por ejemplo, en la definición de R₁₀), incluyen, sin carácter limitante, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, y similares.

- 40 Anillos heterocíclicos monocíclicos de 4 a 7 miembros que contienen hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o SO₂ (por ejemplo, en la definición de R₁₁), incluyen sistemas de anillos aromáticos y 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.

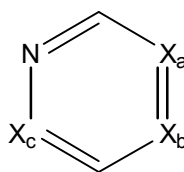
El término "alcanodiilo C₁₋₄", como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada bivalentes que contienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno o metanodiilo etan-1,2-diilo, etan-1,1-diilo o etilideno, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo,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

- 45 El término "alcanodiilo C₂₋₅", como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada bivalentes que contienen de 2 a 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 "alcanodiilo C₂₋₄" como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada bivalentes que tienen de 2 a 4 átomos de carbono y que tienen al menos un doble enlace, preferentemente un doble enlace, tal como 1,2-etenodiilo, 1,3-propenodiilo, 1,4-butenodiilo, y similares.



Es una representación alternativa de



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



- 5 Cuando el anillo b está sustituido con uno o dos sustituyentes R_3 , dichos sustituyentes R_3 pueden reemplazar cualquier átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono o nitrógeno en el anillo b, incluyendo los átomos del puente, incluyendo los grupos NH y CH en la definición de X_{d2} , e incluyendo los 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 diferentes átomos. Por ejemplo, cuando X_{d2} representa NH, entonces, el sustituyente R_3 puede estar presente en dicho átomo de nitrógeno cuando 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 diferente de 0, el sustituyente R_3 puede estar presente en cualquiera de los átomos de carbono representados por $(CH_2)_{p2}$.
- 10

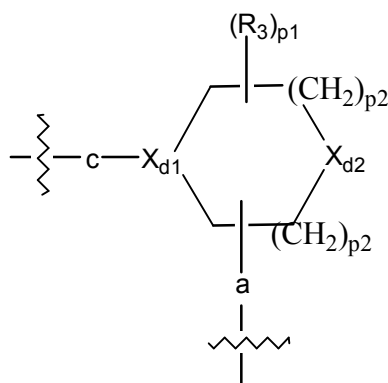
Salvo que se indique lo contrario o está claro a partir del contexto, el anillo b puede unirse a la variable 'a' reemplazando un átomo de hidrógeno sobre cualquier átomo de carbono o nitrógeno en el anillo b, incluyendo átomos de carbono y nitrógeno en la definición de X_{d2} .

15

En una realización concreta, en el 'sustituyente', el enlazador 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 concreta, en el 'sustituyente b', el enlazador con el 'sustituyente a' está presente en X_{d2} .

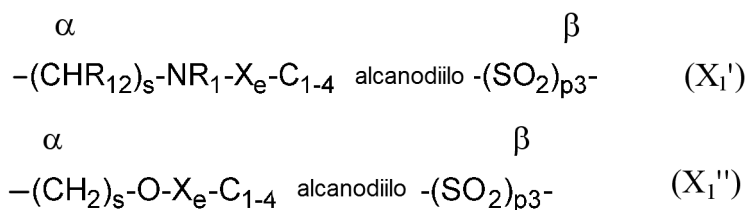
En la presente invención, el anillo b está unido al resto de la molécula como sigue:



20 En la presente invención, el enlazador a (-a-) esta enlazado al resto de la molécula como se representa gráficamente a continuación:

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

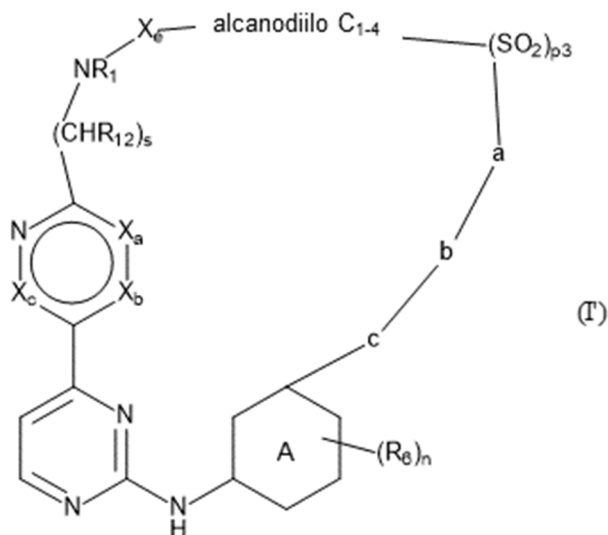
25 En la presente invención, $-X_1-$ representa $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e-C_{1-4}alcanodiil-(SO_2)_{p3}-$ o $-(CH_2)_s-O-X_e-C_{1-4}alcanodiilo-(SO_2)_{p3}-$ está unido al resto de la molécula como sigue:



está unido con el átomo de carbono, el átomo de nitrógeno (cuando s es 0 en la Fórmula (X_1')) o el átomo de oxígeno (cuando s es 0 en la Fórmula (X_1'')) en la posición α del anillo que contiene X_a , X_b y X_c , y está unido con el

grupo en posición β ($(\text{SO}_2)_{p3}$ o alcanodiilo C_{1-4} (cuando $p3$ es 0)) a la variable a . En ambas Fórmulas X_1 alcanodiilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido de acuerdo con el alcance.

Por ejemplo, cuando $-\text{X}_1-$ representa $-(\text{CHR}_{12})_s-\text{NR}_1-\text{X}_e$ -alcanodiilo $\text{C}_{1-4}-(\text{SO}_2)_{p3}$, se forma un compuesto de Fórmula (I):



5

El término "sujeto", tal como se usa 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.

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.

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

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

Se pretende que la expresión "compuestos de la invención", tal como se emplea en la presente, incluya los compuestos de Fórmula (I), y sus solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en el presente documento, cualquier fórmula química con enlaces que se muestren solo como líneas sólidas y no como enlaces en forma de cuña continua o en forma de cuña discontinua, o que se indique de otro modo como que tiene una configuración particular (por ejemplo, R , S) alrededor de uno o más átomos, contemplará cada estereoisómero o mezcla de dos o más estereoisómeros posible.

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

Anteriormente y en lo sucesivo en la presente, se pretende que la expresión "compuesto de Fórmula (I)" incluya sus estereoisómeros y sus formas tautoméricas.

Los términos "estereoisómeros" y las expresiones "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente y a continuación en la presente se usan 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 producirse mediante el enlazador ($-X_1-a-b-c-$) del macrociclo. Se pretende que todas las formas atropoisómeras de los compuestos de Fórmula (I) queden incluidas en el 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 el plano de la luz polarizada. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar como (+) o (-), dependiendo de la dirección en la cual hagan rotar el plano de la luz polarizada.

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. Tales formas, en la medida que puedan existir, se pretende que 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 en lo sucesivo en la presente comprendan las formas salinas de adición de ácidos y bases atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de Fórmula (I) y sus solvatos sean capaces de 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 ácidos hidrohálcos, 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 contengan un protón ácido también se pueden convertir en sus formas salinas de adición de amina o metal atóxicas tratándolos con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas salinas de bases adecuadas 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 de aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Por el contrario, la forma salina puede convertirse en la forma ácida libre tratándola con ácido.

El término "solvato" comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de Fórmula (I) sean capaces de formar, así como también sus sales de adición farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichas formas son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

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 los procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos conlleva la cromatografía líquida usando 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 convenientemente materiales de partida enantioméricamente puros.

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 a partir del grupo constituido por ^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 a partir del grupo constituido por ^2H , ^3H , ^{11}C y ^{18}F . Más preferentemente, el isótopo radioactivo es ^2H .

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

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

En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, donde

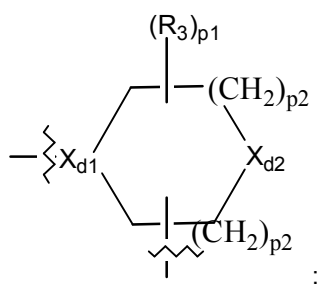
cada uno de X_a , X_b y X_c representa de forma independiente CH o N;

$-X_1-$ representa $-(\text{CHR}_{12})_s-\text{NR}_1-\text{X}_e$ -alcanodiilo $\text{C}_{1-4}-(\text{SO}_2)_{p3}$ - o $-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-\text{X}_e$ -alcanodiilo $\text{C}_{1-4}-(\text{SO}_2)_{p3}$ -; donde cada uno de dichos restos alcanodiilo C_{1-4} se sustituyen opcionalmente con hidroxilo o hidroxialquilo C_{1-4} ;

$-X_e-$ representa $-\text{C}(\text{R}_2)_{2-}$ o $-\text{C}(=\text{O})-$;

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

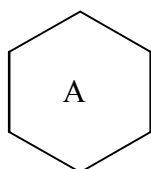


X_{d1} representa CH o N;

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, $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2]_{m-}$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, o $-\text{SO}-$;



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)-alquilo C₁₋₄-R₁₁;

R₂ es hidrógeno;

- 5 o R₁ y un R₂ se toman juntos para formar alcanodiilo C₁₋₄ o alquenodiilo C₂₋₄, cada uno de dichos alcanodiilo C₁₋₄ y alquenodiilo C₂₋₄ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes;

o R₁ y R₁₂ se toman juntos para formar alcanodiilo C₁₋₄ o alquenodiilo C₂₋₄, cada uno de dichos alcanodiilo C₁₋₄ y alquenodiilo C₂₋₄ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes;

- 10 cada R₃ representa independientemente hidrógeno; oxo; hidroxilo; carboxilo; -NR_{3a}R_{3b}; -C(=O)-NR_{3a}R_{3b}; hidroxialquilo C₁₋₄; haloalquilo C₁₋₄; -(C=O)-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄ donde dicho alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido opcionalmente con fenilo; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄, -O-C(=O)-alquilo C₁₋₄, -NR_{3e}R_{3f}, -C(=O)-NR_{3e}R_{3f}, o -SO₂-NR_{3e}R_{3f}; hidroxialquiloxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄; alquiloxihidroxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄; hidroxialquiloxi C₁₋₄ hidroxialquilo C₁₋₄; o

alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄,

- 15 -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;

cada R_{3a} y R_{3b} representan independientemente hidrógeno; -(C=O)-alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄;

cada R_{3e} y R_{3f} representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, o -(C=O)-alquilo C₁₋₄;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

cada R₁₂ representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en particular R₁₂ representa hidrógeno;

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

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

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

- 45 cada p2 representa independientemente un número entero con un valor de 0, 1 o 2;

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

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

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

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

5 En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, donde

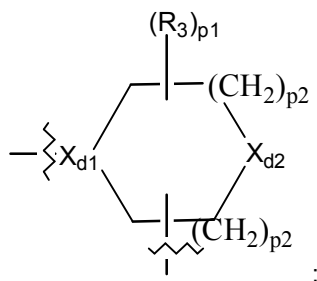
cada uno de X_a, X_b y X_c representa de forma independiente CH o N;

-X₁- representa -(CHR₁₂)_s-NR₁-X_e-alcanodiilo C₁₋₄-(SO₂)_{p3}- o -(CH₂)_s-O-X_e-alcanodiilo C₁₋₄-(SO₂)_{p3}-; donde cada uno de dichos restos alcanodiilo C₁₋₄ se sustituyen opcionalmente con hidroxilo o hidroalquilo C₁₋₄;

-X_e- representa -C(R₂)₂- o -C(=O)-;

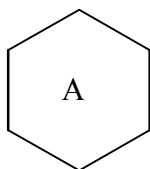
10 a representa -NR₄-C(=O)-[C(R_{5b})₂]_r- o -NR₄-C(R_{5b})₂-C(=O)-;

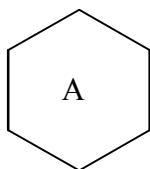
b representa



X_{d1} representa CH o N; X_{d2} representa NH;

c representa un enlace, -[C(R_{5a})₂]_m-, -C(=O)-, -SO₂-, o -SO-;



15 el anillo  representa fenilo o piridilo;

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, hidroalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo 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)-alquilo C₁₋₄-R₁₁;

R₂ es hidrógeno;

20 o R₁ y un R₂ se toman juntos para formar alcanodiilo C₁₋₄ o alqueno C₂₋₄, cada uno de dichos alcanodiilo C₁₋₄ y alqueno C₂₋₄ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes;

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 donde dicho alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido opcionalmente con fenilo; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido 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}, o -SO₂-NR_{3e}R_{3f};

25 hidroalquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ hidroalquilo C₁₋₄;

hidroalquilo C₁₋₄ hidroalquilo C₁₋₄; o

hidroalquilo C₁₋₄ hidroalquilo C₁₋₄; o

alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido 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;

30 cada R_{3a} y R_{3b} representan independientemente hidrógeno;

cada R_{3e} y R_{3f} representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, o -C(=O)-alquilo C₁₋₄;

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

cada R_{5a} representa independientemente hidrógeno;

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

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

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

cada R₇ y R₈ representan independientemente hidrógeno; o

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

R₉ representa alquilo C₁₋₄, o haloalquilo C₁₋₄;

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

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

cada R₁₂ representa independientemente hidrógeno;

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

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

- 25 p₁ representa un número entero con un valor de 1 o 2;

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

r representa un número entero con un valor de 1;

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

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

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

En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, donde

X_a es CH o N;

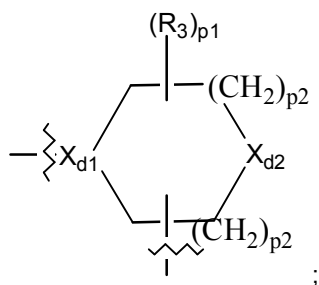
X_b y X_c representan CH;

- 35 -X₁- representa -(CHR₁₂)_s-NR₁-X_e-alcanodiilo C₁₋₄-(SO₂)_{p3}- o -(CH₂)_s-O-X_e-alcanodiilo C₁₋₄-(SO₂)_{p3}-; donde cada uno de dichos restos alcanodiilo C₁₋₄ se sustituyen opcionalmente con hidroxilo;

-X_e- representa -C(R₂)₂- o -C(=O)-;

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

b representa

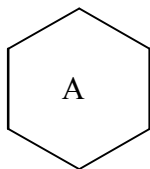


X_{d1} representa CH o N;

X_{d2} representa CH_2 o NH;

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

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



el anillo representa fenilo o piridilo;

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

cada R_2 representa independientemente hidrógeno;

- 10 o R_1 y un R_2 se toman juntos para formar alcanodiilo C_{1-4} estando sustituido opcionalmente con 1 sustituyente hidroxilo;

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

- 15

R_{3a} y R_{3b} representan hidrógeno;

R_{3e} y R_{3f} representan alquilo C_{1-4} ;

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

R_{5a} representa hidrógeno;

- 20 cada R_{5b} representa independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} ; hidroxialquilo C_{1-4} ; o fenilo;

cada R_6 representa independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , o $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

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

R_7 y R_8 representan hidrógeno;

R_9 representa alquilo C_{1-4} ;

- 25 cada R_{10} representa independientemente un anillo monocíclico heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados entre N u O, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 sustituyente alquilo C_{1-4} ;

cada R_{11} representa independientemente cicloalquilo C_{3-6} , o un anillo monocíclico heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene hasta 3 átomos de oxígeno;

- 30 cada R_{12} representa independientemente hidrógeno;

n representa un número entero con un valor de 1;

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

p1 representa un número entero con un valor de 1;

cada p2 representa independientemente un número entero con un valor de 1 o 2;

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

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

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

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

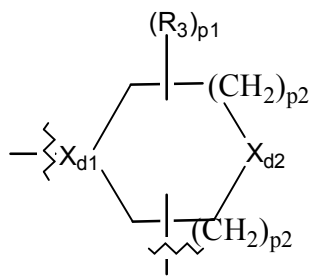
Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos, tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

10 (i) X_a es CH o N; X_b y X_c representa CH;

(ii) $-X_1-$ representa $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e$ -alcanodiilo $C_{1-4}-(SO_2)_{p3}-$ o $-(CH_2)_s-O-X_e$ -alcanodiilo $C_{1-4}-(SO_2)_{p3}-$; donde cada uno de dichos restos de alcanodiilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con hidroxilo;

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

(iv) b representa



15 ;

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

(vi) R_1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cianoalquilo C_{1-4} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, alquilo C_{1-4} sustituido con R_{11} , u $-C(=O)-R_{11}$;

20 cada R_2 representa independientemente hidrógeno; o

R_1 y un R_2 se toman juntos para formar alcanodiilo C_{1-4} opcionalmente sustituido 1 sustituyente hidroxilo;

(vii) cada R_3 representa independientemente hidrógeno; oxo; hidroxilo; $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hidroalquilo C_{1-4} ; haloalquilo C_{1-4} ; $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-4} donde dicho alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con fenilo; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ; hidroalquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} ; o

25 alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con ciano, alquilo C_{1-4} ,

$-NR_{3e}R_{3f}$, o R_{10} ;

(viii) R_{3a} y R_{3b} representan hidrógeno;

(ix) R_{3e} y R_{3f} representan alquilo C_{1-4} ;

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

30 (xi) R_{5a} representa hidrógeno;

(xii) cada R_{5b} representa independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} ; hidroalquilo C_{1-4} ; o fenilo;

(xiii) cada R_6 representan independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , o $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

35 (xiv) cada R_{6a} y R_{6b} representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

(xv) R_7 y R_8 representan hidrógeno;

(xvi) R_9 representa alquilo C_{1-4} ;

5 (xvii) cada R_{10} representa independientemente un anillo monocíclico heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados entre N o O, estando sustituido opcionalmente dicho anillo heterocíclico con 1 sustituyente alquilo C_{1-4} ;

(xviii) cada R_{11} representa independientemente cicloalquilo C_{3-6} , o un anillo monocíclico heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene hasta 3 átomos de oxígeno;

(xix) cada R_{12} representa independientemente hidrógeno;

(xx) n representa un entero de valor 1;

10 (xxi) p_1 representa un entero de valor 1;

(xxii) cada p_2 representa independientemente un entero de valor 1 o 2;

(xxiii) r representa un entero de valor 0 o 1;

(xxiv) cada p_3 representa independientemente un entero de valor 0;

(xxv) cada s representa independientemente un entero de valor 0 o 1.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos, tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

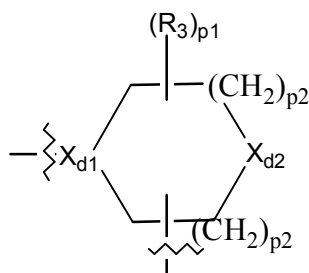
(i) X_a , X_b y X_c representa CH;

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

20 (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 enlazador con el 'sustituyente a' esté presente en X_{d2} o esté presente en un átomo de carbono en la posición alfa de X_{d2} ;

25 (vi) c representa CH_2 o un enlace; en particular c representa CH_2 ; en particular c representa un enlace;

(vii) r es 1.

En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, donde

X_a es CH o N;

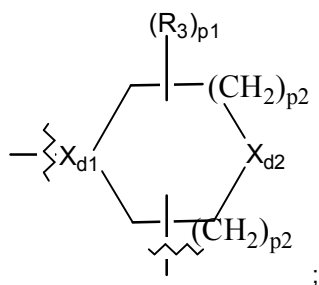
30 X_b y X_c representan CH;

$-X_1-$ representa $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e$ -alcanodiilo C_{1-4} - o $-(CH_2)_s-O-X_e$ -alcanodiilo C_{1-4} -; donde cada uno de dichos restos alcanodiilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con hidroxilo;

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

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

35 b representa

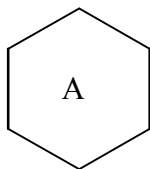


X_{d1} representa CH o N;

X_{d2} representa CH_2 o NH;

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

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



el anillo representa fenilo o piridilo;

R_1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , 1-propin-3-ilo, 2-cianoetilo, $-C(=O)-CF_3$, metiloxietilo, trifluorometiloxialquilo C_{1-4} , $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, alquilo C_{1-4} sustituido con R_{11} , o $-C(=O)-R_{11}$;

cada R_2 representa independientemente hidrógeno;

- 10 o R_1 y un R_2 se toman juntos para formar alcanodiilo C_{1-4} estando sustituido opcionalmente con 1 sustituyente hidroxilo;

cada R_3 representa independientemente hidrógeno; oxo; hidroxilo; $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hidroxialquilo C_{1-4} ; CF_3 ; $-C(=O)-O$ -metilo donde dicho metilo puede estar opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)$ -metilo; hidroxietiloximetilo; alquinoximetilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con ciano, metiloxi, $-NR_{3e}R_{3f}$, o R_{10} ;

- 15 R_{3a} y R_{3b} representan hidrógeno;

R_{3e} y R_{3f} representan metilo;

R_4 representa hidrógeno, metilo, isopropilo o metoxietilo;

R_{5a} representa hidrógeno;

Cada R_{5b} representa independientemente hidrógeno; metilo; metiloximetilo; hidroximetilo; o fenilo;

- 20 cada R_6 representa independientemente hidrógeno, cloro, flúor, hidroxilo, carboxilo, ciano, metilo, o $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

cada R_{6a} y R_{6b} representan independientemente hidrógeno o metilo;

R_7 y R_8 representan hidrógeno;

R_9 representa metilo;

- 25 cada R_{10} representa independientemente un anillo monocíclico heterocíclico saturado de 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados entre N u O, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 sustituyente metilo;

cada R_{11} representa independientemente ciclopropilo C_{3-6} , o un anillo monocíclico heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 átomo de oxígeno;

cada R_{12} representa independientemente hidrógeno;

- 30 n representa un número entero con un valor de 1;

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

p1 representa un número entero con un valor de 1;

cada p2 representa independientemente un número entero con un valor de 1 o 2;

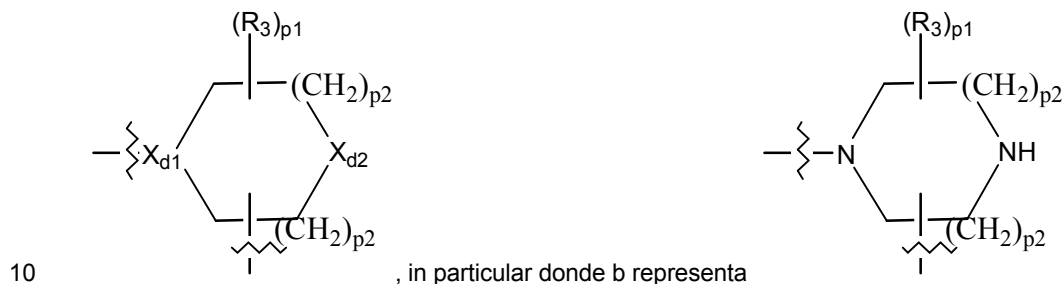
r representa un número entero con un valor de 0, o 1;

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

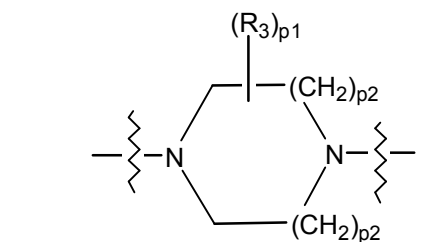
5 cada s representa independientemente un número entero con un valor de 0 o 1;

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

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde b representa



En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde b representa



En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

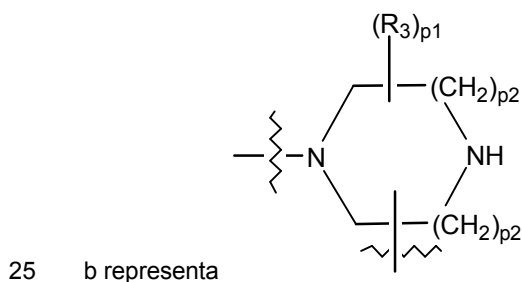
r es 1;

20 -X1- representa -(CHR12)-NR1-Xe-alcanodiilo C1-4- donde alcanodiilo C1-4 está opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo C1-4; o -X1- representa -NR1-Xe-alcanodiilo C2-4- donde alcanodiilo C2-4 está opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo C1-4;

m es 1;

R6 es diferente de alquilo C1-4;

R3 es diferente de hidroxialquilo C1-4 alquilo C1-4; y



En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

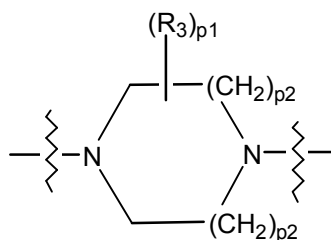
r es 1;

- 5 -X₁- representa -(CHR₁₂)-NR₁-X_e-alcanodiilo C₁₋₄- donde alcanodiilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo C₁₋₄; o -X₁- representa -NR₁-X_e-alcanodiilo C₂₋₄- donde alcanodiilo C₂₋₄ está opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo C₁₋₄;

m es 1;

R₆ es diferente de alquilo C₁₋₄;

- 10 R₃ es diferente de hidroxialquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄; y



b representa

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

- 15 r es 1;

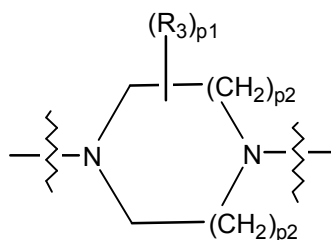
-X₁- representa -(CHR₁₂)-NR₁-X_e-alcanodiilo C₁₋₄- donde alcanodiilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo C₁₋₄; o -X₁- representa

-NR₁-X_e-C₂₋₄ alcanodiilo- donde alcanodiilo C₂₋₄ está opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo C₁₋₄;

c es CH₂;

- 20 R₆ es diferente de alquilo C₁₋₄;

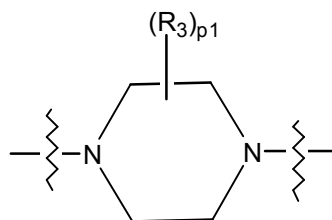
R₃ es diferente de hidroxialquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄; y



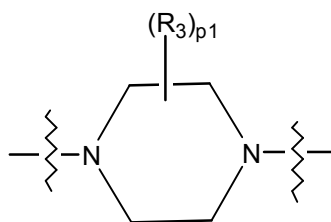
b representa

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde b representa

- 25



En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde r es 1 y b representa



5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde el anillo b no contiene enlaces extra para formar un sistema de anillo con puente.

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

10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde X_a , X_b y X_c representan CH; donde r es 1 y X_{d2} es NH.

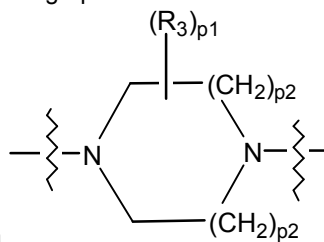
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde r es 1, X_{d1} es N, y X_{d2}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

15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde X_{d1} es N, y X_{d2} es NH; y c representa un enlace, $-[C(R_{5a})_2]_{m-}$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, o $-SO-$.

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

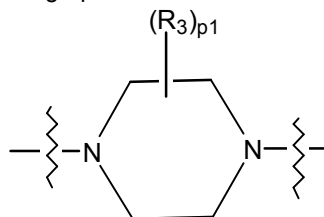
25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde cuando X_{d1} es N, entonces 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, $-[C(R_{5a})_2]_{m-}$, o $-C(=O)-$; más en particular cuando X_{d1} es N, entonces c representa $-[C(R_{5a})_2]_{m-}$; incluso más en particular cuando X_{d1} es N, entonces c representa $-CH_2-$.

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



30 en cualquiera de las otras realizaciones, donde cuando b representa diferente de $-O-$ u $-NR_{5a}-$, entonces c es

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



35 en cualquiera de las otras realizaciones, donde cuando b representa diferente de $-O-$ u $-NR_{5a}-$, entonces c es

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

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

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde c representa un enlace $-[C(R_{5a})_2]_m^-$, -C(=O)-, -SO₂-, o -SO- cuando X_{d1} representa CH o N; o c puede representar también -O- u -NR_{5a}- cuando X_{d1} representa CH.

10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde r es 1 o 2; en particular donde r es 1.

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

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

20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde p3 es 0.

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

25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde s es 0 o 1.

30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde s es 0 y p3 es 0.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde s es 1, p3 es 0 y R₁₂ es H.

35 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde m es 1.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde p2 es 1.

40 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde X_a es CH.

45 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde X_a, X_b y X_c representan CH.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde el anillo A es fenilo.

50 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde el anillo A es piridilo.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R_1 representa alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-4} ,

5 hidroxi alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} ,

$-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , alquilo C_{1-4} sustituido con R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, o

$-C(=O)$ -alquilo $C_{1-4}-R_{11}$.

10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R_1 representa alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , o alquilo C_{1-4} ; en particular R_1 representa alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , o alquilo C_{1-4} .

15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R_1 representa alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-4} ,

hidroxi alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} ,

$-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , alquilo C_{1-4} sustituido con R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, o

$-C(=O)$ -alquilo $C_{1-4}-R_{11}$; o R_1 se toman junto con un R_2 o R_{12} .

20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R_1 representa alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-4} ,

hidroxi alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} ,

$-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , alquilo C_{1-4} sustituido con R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, o

25 $-C(=O)$ -alquilo $C_{1-4}-R_{11}$; o R_1 se toman junto con un R_2 .

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 estos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde cuando R_1 y R_2 se toman juntos, forman alcanodiilo C_{3-4} o alcanodiilo C_{3-4} , cada uno de dicho alcanodiilo C_{3-4} y alquendiilo C_{3-4} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre hidroxilo, oxo, halo, ciano, N_3 , hidroxi alquilo C_{1-4} ,

$-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, o $-NH-C(=O)-NR_7R_8$.

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 estos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde cuando R_1 y R_{12} se toman juntos, forman alcanodiilo C_{3-4} o alquendiilo C_{3-4} , cada uno de dicho alcanodiilo C_{3-4} y alquendiilo C_{3-4} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre hidroxilo, oxo, halo, ciano, N_3 , hidroxi alquilo C_{1-4} ,

$-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, o $-NH-C(=O)-NR_7R_8$.

40 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

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} , hidroxi alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} ,

alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} , haloalquilo 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 $-C(=O)$ -alquilo $C_{1-4}-R_{11}$;

45 R_2 es hidrógeno;

o R_1 y un R_2 se toman juntos para formar alcanodiilo C_{3-4} o alquendiilo C_{3-4} , cada uno de dichos alcanodiilo C_{3-4} y alquendiilo C_{3-4} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes hidroxilo.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R_1 no es hidrógeno.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos, como los que se mencionan en cualquiera de las demás realizaciones, donde R_2 representa hidrógeno.

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

- 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 estas o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R_1 y R_2 se toman juntos, para formar alcanodiilo C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente hidroxilo; y donde las otras variables R_2 son 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 estas o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde cada R_{10} representa independientemente un anillo monocíclico heterocíclico saturado de 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados entre N u O, estando opcionalmente sustituido dicho anillo heterocíclico con 1 sustituyente alquilo C_{1-4} .

- 20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos, como los que se mencionan en cualquiera de las demás realizaciones, donde cada R_{10} representa independientemente morfolinilo o piperazinilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente alquilo C_{1-4} .

- 25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos, como los que se mencionan en cualquiera de las demás realizaciones, donde cada R_{10} representa independientemente 4-morfolinilo, 1-piperazinilo o 4-metil-1-piperazinilo.

- 30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde cada R_{11} representa independientemente cicloalquilo C_{3-6} , o un anillo monocíclico heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene un átomo de oxígeno.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde cada R_{11} representa independientemente cicloalquilo C_{3-6} , o un anillo monocíclico heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene un átomo de oxígeno.

- 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 las mismas o cualquier subgrupo de estos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde cada R_{11} representa independientemente cicloalquilo C_{3-6} , tetrahidropirranilo o tetrahydrofuranilo.

- 40 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estas, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde c representa un enlace, $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR_{5a}-$, $-SO_2-$, o $-SO-$; en particular un enlace, $-C(=O)-$, o $-SO_2-$.

- 45 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estas, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde c representa un enlace, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-C(=O)-$, o $-SO_2-$.

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

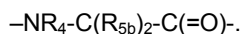
- 50 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R_{12} es H.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde c representa CH_2 .

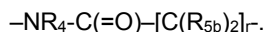
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde c representa



- 5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde a representa



- 10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde a representa



- 15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde a representa



En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde a representa

- 20 $-C(=O)-NR_4-C(R_{5b})_2-$

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estas, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde en el 'sustituyente b', el enlazador con el 'sustituyente a' está presente en X_{d2} o está presente en un átomo de carbono en la posición alfa de X_{d2} .

- 25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estas, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde en el 'sustituyente b', el enlazador con el 'sustituyente a' está presente en X_{d2} .

- 30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estas, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde en el 'sustituyente b', el enlazador con el 'sustituyente a' está presente en X_{d2} y donde p1 es 1.

- 35 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estas, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde $-X_1-$ representa $-(CHR_{12})-NR_1-X_e$ -alcanodiilo C_{1-4} - donde alcanodiilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo C_{1-4} ; o $-X_1-$ representa



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

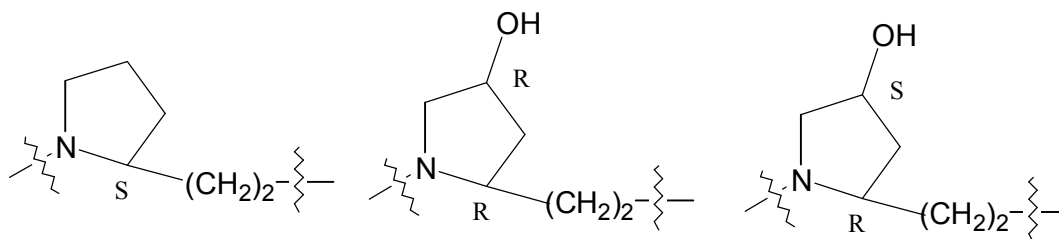


En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R_3 es H.

- 45 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R_6 es H.

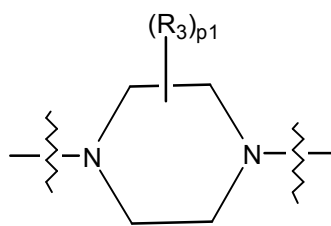
- 50 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

-X₁- representa -CH₂-NR₁-CH₂-alcanodiilo C₁₋₄-, -NR₁-CH₂-alcanodiilo C₂₋₄-, o -X₁- representa uno de los siguientes grupos, donde -(CH₂)₂- está unido a 'a variable a':



R₁ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, o alquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄;

5 a representa -NR₄-C(=O)-CH₂-;



b representa ;

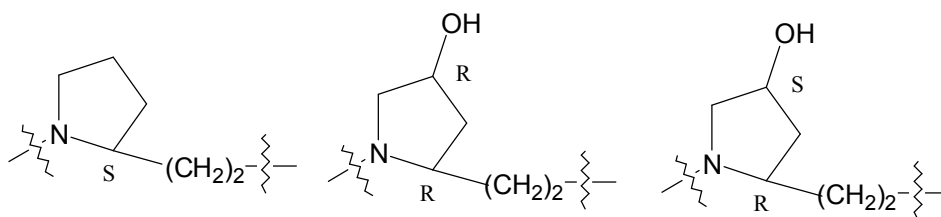
cada R₃ representa independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con ciano; o hidroxialquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄; en particular R₃ es hidrógeno;

c es CH₂.

10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

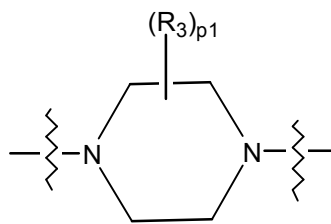
X_a, X_b y X_c son CH;

15 -X₁- representa -CH₂-NR₁-CH₂-alcanodiilo C₁₋₄-, -NR₁-CH₂-alcanodiilo C₂₋₄-, o -X₁- representa uno de los siguientes grupos donde -(CH₂)₂- se une a una 'variable a':



R₁ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄; en particular R₁ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, o alquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄;

a representa -NR₄-C(=O)-CH₂-;



20 b representa ;

p₁ es 1;

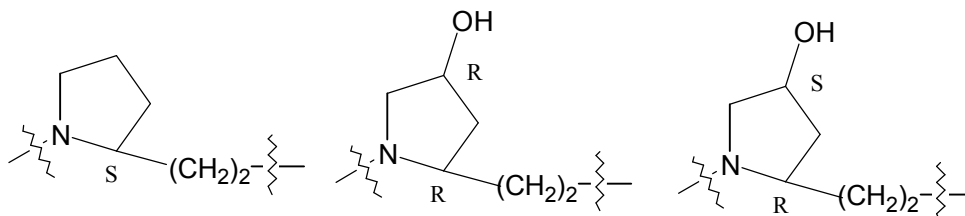
R₃ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con ciano; o hidroxialquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄; en particular R₃ es hidrógeno;

c es CH₂; y

R_6 representa H.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

- 5 $-X_1-$ representa $-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{CH}_2\text{-alcanodiilo } C_{1-4}-$, $-\text{NR}_1\text{CH}_2\text{-alcanodiilo } C_{2-4}-$, o $-X_1-$ representa uno de los siguientes grupos donde $-(\text{CH}_2)_2-$ se une a una 'variable a':

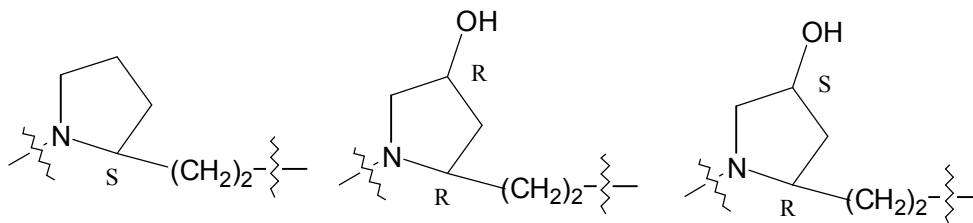


R_1 representa alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , alquilo C_{1-4} ; en particular R_1 representa alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , o alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} ;

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

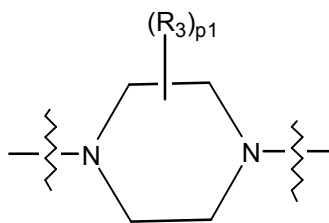
Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos, tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

- 15 (i) X_a, X_b y X_c son CH ;
- (ii) $-X_1-$ representa $-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{CH}_2\text{-alcanodiilo } C_{1-4}-$, $-\text{NR}_1\text{CH}_2\text{-alcanodiilo } C_{2-4}-$, o $-X_1-$ representa uno de los siguientes grupos donde $-(\text{CH}_2)_2-$ está unido a una 'variable a':



- 20 (iii) R_1 representa alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , 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} ;

- (iv) a representa $-\text{NR}_4\text{-C(=O)-CH}_2-$;



- (v) b representa ;

- (vi) p_1 es 1

- 25 (vii) R_3 representa hidrógeno; alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con ciano; o hidroxialquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} ; en particular R_3 es hidrógeno;

- (viii) R_6 representa H;

- (ix) r representa 1;

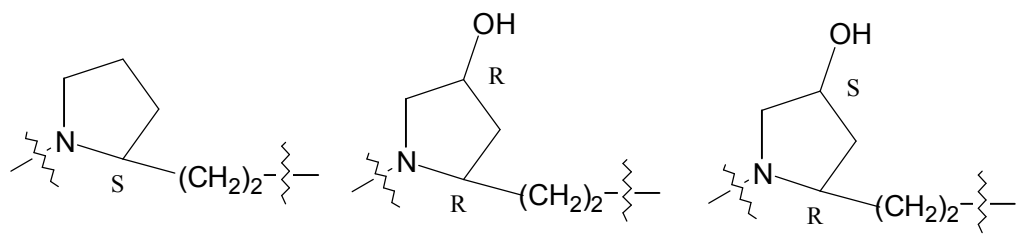
- (x) c es CH_2 .

- 30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado

en cualquiera de las otras realizaciones, donde $-X_1-$ representa $-\text{CH}_2-\text{NR}_1-\text{CH}_2-$ alcanodiilo C_{1-4} o $-\text{NR}_1-\text{CH}_2-$ alcanodiilo C_{1-4} .

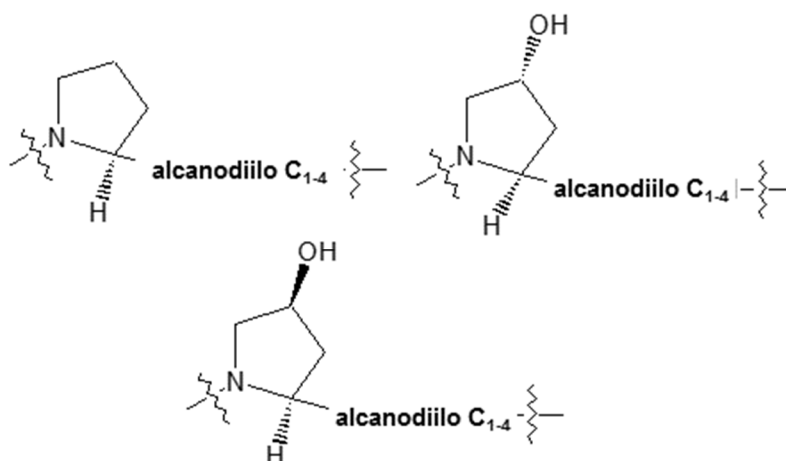
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde $-X_1-$ representa uno de los siguientes grupos donde $-(\text{CH}_2)_2-$ está unido a una 'variable a':

5



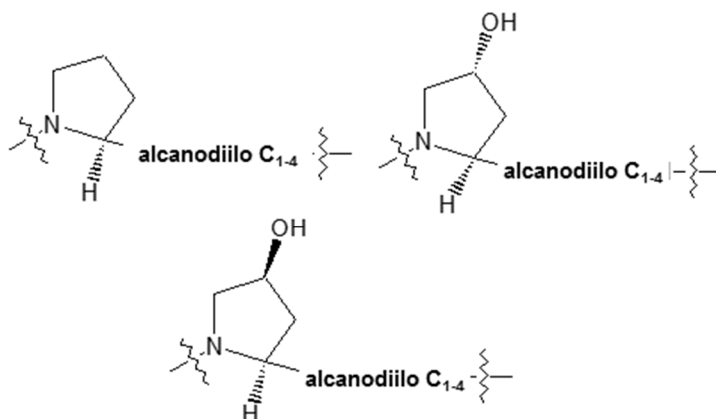
a representa $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$ o $-\text{NR}_4-\text{C}(\text{R}_{5b})_2-\text{C}(=\text{O})-$; en particular a representa $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; más en particular a representa $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$.

10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde $-X_1-$ representa uno de los siguientes grupos donde alcanodiilo C_{1-4} está unido a una 'variable a':



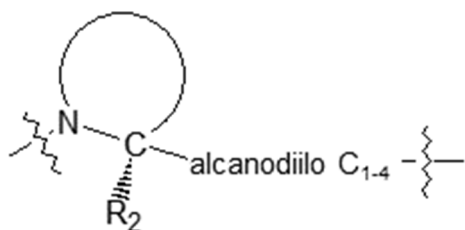
15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y a las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, donde si R_1 se toma junto con R_2 , entonces

$-X_1-$ representa uno de los siguientes grupos donde alcanodiilo C_{1-4} está unido a una 'variable a':



En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y a las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, donde si R_1 se toma junto con un R_2 , el enlace hacia el segundo sustituyente R_2 se orienta como se muestra a continuación:

5



En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

10 X_a , X_b y X_c son CH;

el anillo A representa fenilo;

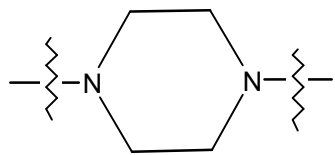
R_6 es hidrógeno;

n es 1;

c representa $-[C(R_{5a})_2]_m-$;

15 m es 1;

R_{5a} es hidrógeno;



b representa

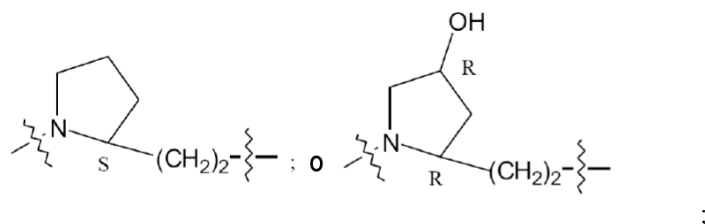
a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r$;

R_4 representa hidrógeno;

20 r representa 1;

R_{5b} representa hidrógeno;

-X₁- representa -CH₂-NR₁-(CH₂)₂-;



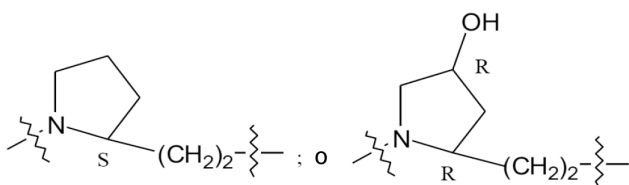
R₁ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₄ sustituido con R₁₁;

5 R₁₁ es cicloalquilo C₃₋₆, o un anillo monocíclico heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N u O estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, o haloalquilo C₁₋₄; en particular R₁₁ es ciclopropilo o tetrahidrofuranilo.

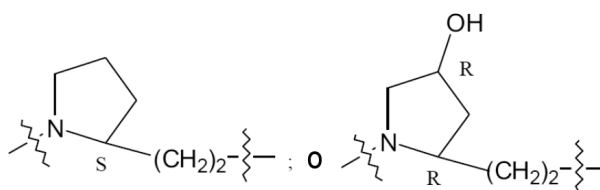
10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

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

-X₁- representa -CH₂-NR₁-(CH₂)₂-;



Será evidente para la persona experta que, en las anteriores realizaciones, donde



15 -X₁- representa por ejemplo, -CH₂-NR₁-(CH₂)₂-;

El grupo -(CH₂)₂- está unido a una 'variable a'.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

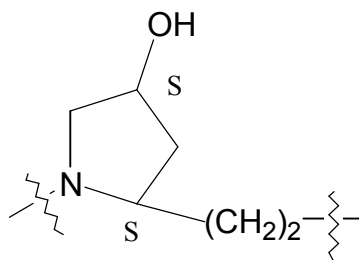
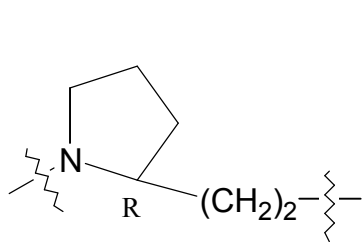
20 X_{d1} y X_{d2} son N;

el enlazador con el 'sustituyente a' está presente en X_{d2} o está presente en un átomo de carbono en la posición alfa de X_{d2};

-X₁- representa -NH-X_e-alcanodiilo C₂₋₄- en cuyo caso a representa -NR₄-C(=O)-CH₂- o -NR₄-CH₂-C(=O)-; o

-X₁- representa -N(CH₃)-X_e-alcanodiilo C₂₋₄- en cuyo caso a representa -NR₄-CH₂-C(=O)-; o

25 -X₁- representa uno de los siguientes grupos donde -(CH₂)₂ está unido a una 'variable a':



En cuyo caso a representa $-NR_4-$

$C(=O)-CH_2$;

c es CH_2 ; y

cada R_6 representa independientemente hidrógeno, halo, o $-C(=O)NH_2$.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

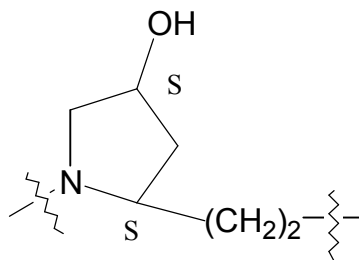
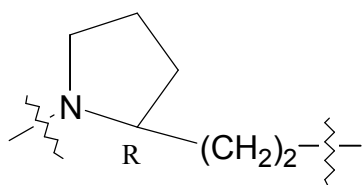
X_{d1} y X_{d2} son N;

- 10 el enlazador con el 'sustituyente a' está presente en X_{d2} o está presente en un átomo de carbono en la posición alfa de X_{d2} ;

$-X_1-$ representa $-NH-X_e-$ alcanodiilo C_{2-4} - en cuyo caso a representa $-NR_4-C(=O)-CH_2-$ o $-NR_4-CH_2-C(=O)-$; o

$-X_1-$ representa $-N(CH_3)-X_e-$ alcanodiilo C_{2-4} - en cuyo caso a representa $-NR_4-CH_2-C(=O)-$; o

$-X_1-$ representa uno de los siguientes grupos donde $-(CH_2)_2$ está unido a una 'variable a':



En cuyo caso a representa $-NR_4-$

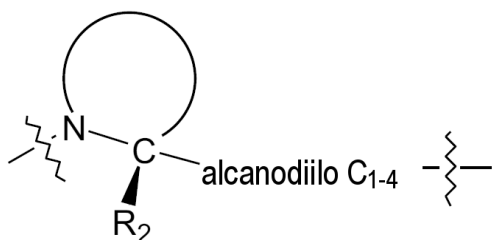
- 15 $C(=O)-CH_2$;

R_3 es hidrógeno;

c es CH_2 ; y

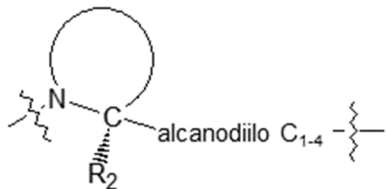
cada R_6 representa independientemente hidrógeno, halo, o $-C(=O)NH_2$.

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



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

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



5

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y a las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, donde 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} ; $-C(=O)-alquilo C_{1-4}$; $-C(=O)-O-alquilo C_{1-4}$ donde dicho alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con fenilo; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con ciano, carboxilo, alquilo 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 $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$; hidroxialquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} hidroxialquilo C_{1-4} ; hidroxialquilo C_{1-4} hidroxialquilo C_{1-4} ; o

alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con ciano, carboxilo, alquilo 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 $-SO_2-R_{10}$.

15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

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

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

20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r$; y r es 1; y

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

25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r$; r es 1; y c representa $-[C(R_{5a})_2]_m$.

30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r$; r es 1; y c representa $-CH_2-$.

35 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono al que están unidos forman un alcanodiolo C_{2-5} o $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$, en particular alcanodiolo C_{2-5} .

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

40 a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r$; y donde dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar el alcanodiolo C_{2-5} o $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$, en particular el alcanodiolo C_{2-5} .

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

5 a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; r es 1; y donde los dos sustituyentes R_{5b} unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar el alcanodiilo C_{2-5} o

—(CH₂)_p—O—(CH₂)_p—, en particular alcanodiilo C₂₋₅.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

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

$-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$, en particular alcanodiilo C_{2-5} ; y c representa $-CH_2-$.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

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

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

20 R₁ se toma junto con R₂ para formar alcanodiilo C₁₋₄ o alquendiilo C₂₋₄, cada uno de dicho alcanodiilo C₁₋₄ y alquendiilo C₂₋₄ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre hidroxilo, oxo, halo, ciano, N₃, hidroxialquilo C₁₋₄, -NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NH-SO₂-NR₇R₈, -C(=O)-NR₇R₈, o -NH-C(=O)-NR₇R₈.

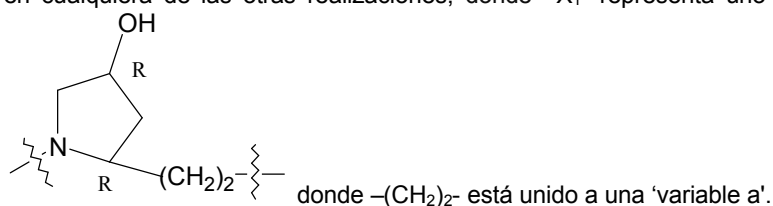
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones. donde

-X₁- representa -NR₁-X₆-alcanodiilo C₁₋₄- donde dicho resto alcanodiilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxiálquilo C₁₋₄;

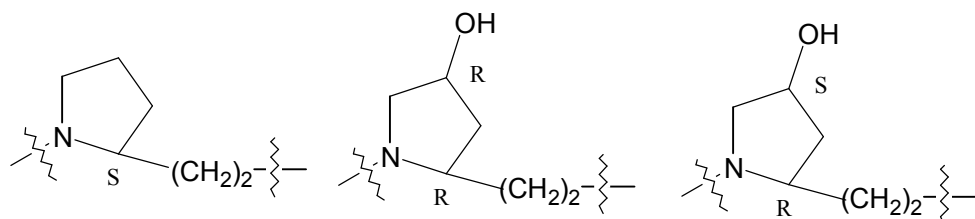
$-X_e$ representa $-C(R_2)_2$; y

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

30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde $-X_1-$ representa uno de los siguientes grupos donde R_1 representa



35 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde $-X_1-$ representa uno de los siguientes grupos donde $-(CH_2)_2-$ está unido a una 'variable a':



En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

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

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

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

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

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

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

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

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

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

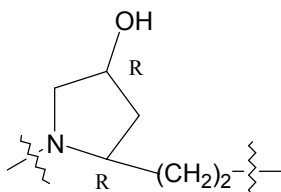
$\text{--X}_e\text{--}$ representa $\text{--C(R}_2)_2\text{--}$; y

- 20 R_1 se toma junto con R_2 para formar alcanodiilo C_{1-4} o alquendiilo C_{2-4} , cada uno de dicho alcanodiilo C_{1-4} y alquendiilo C_{2-4} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre hidroxilo, oxo, halo, ciano, N_3 , hidroxialquilo C_{1-4} , --NR_7R_8 , $\text{--SO}_2\text{--NR}_7R_8$, $\text{--NH--SO}_2\text{--NR}_7R_8$, --C(=O)--NR_7R_8 , o $\text{--NH--C(=O)--NR}_7R_8$.

- 25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

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

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



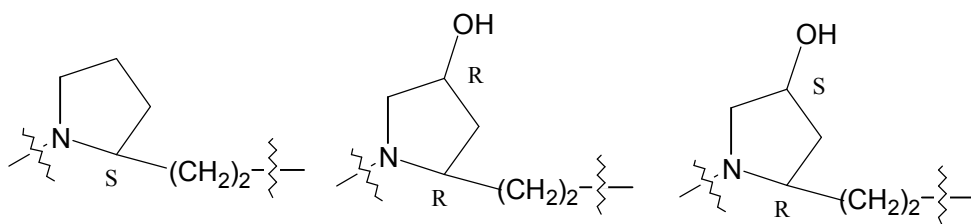
- 30 $\text{--X}_1\text{--}$ representa donde $\text{--(CH}_2)_2\text{--}$ se une a una 'variable a'.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

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

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

$\text{--X}_1\text{--}$ representa uno de los siguientes grupos donde $\text{--(CH}_2)_2\text{--}$ está unido a una 'variable a':



En una realización, la presente invención se refiere a un subgrupo de Fórmula (I') como se ha definido en los esquemas de reacción generales.

5 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona a partir del grupo constituido por los compuestos 43, 96, 37, 88, 45, 62, 38, 91, 42, 1, 102 y 105,

sus tautómeros y formas estereoisoméricas,

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

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona a partir del grupo constituido por los compuestos 70, 56, 71, 59, 48, 61, 89, 15, 112, 134, 3, 5, 83, 25, 86, 137 y 54,

10 sus tautómeros y formas estereoisoméricas,

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

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona a partir del grupo constituido por los compuestos 88, 91, 45, 35, 37, 42, 38, 40 y 43,

sus tautómeros y formas estereoisoméricas,

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

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona a partir del grupo constituido por cualquiera de los compuestos ejemplificados,

sus tautómeros y formas estereoisoméricas,

y sus bases libres, solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables.

20 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.

25 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 sintéticos estándar 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.

30 Como alternativa, los compuestos de la presente invención también pueden prepararse mediante protocolos de reacción análogos, tal como se describe en los esquemas generales siguientes, combinados con procesos sintéticos estándar utilizados comúnmente por los expertos en el campo de la química orgánica. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención también pueden prepararse mediante protocolos de reacción análogos, tal como se describe en los esquemas generales siguientes, combinados los métodos descritos en el documento WO2009112439. Los materiales de partida pueden también prepararse mediante los métodos que se describen en la bibliografía, por ejemplo, mediante los procedimientos descritos en los documentos WO 2011008788, WO 2004105765, WO 2005058318, WO 2005058913, WO2006061415, WO2006061417, WO2009016132, WO2008155421 y WO 2007003525; o Burger et al., Medicinal Chemistry Letters (2011), 2(1), 34-38.

40 La persona experta 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 intermedio de Fórmula (V-a) donde R_1 y R_4 son diferentes), o carboxi, cuando 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.

- 5 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, bajo atmósfera de N_2 gaseoso*, por ejemplo, cuando NaH se usa en la reacción.

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

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

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.

- 15 El experto comprenderá que los intermedios y compuestos finales que se muestran en los siguientes esquemas pueden funcionalizarse posteriormente de acuerdo con métodos muy conocidos por el experto en la técnica. Los ejemplos se muestran en la parte experimental específica.

- 20 El experto comprenderá que se pueden preparar más compuestos de Fórmula (I) utilizando protocolos sintéticos similares a los descritos en los siguientes Esquemas. Por ejemplo, en el Esquema 1, puede reemplazarse un intermedio de Fórmula (III) por un intermedio de Fórmula (LXVI). O un intermedio de Fórmula (V-a) puede reemplazarse normalmente por un intermedio de Fórmula $-NHR_1-X_e\text{-alcanodiilo } C_{1-4}\text{-(SO}_2\text{)}_{p3}\text{-NHR}_4\text{-}$.

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

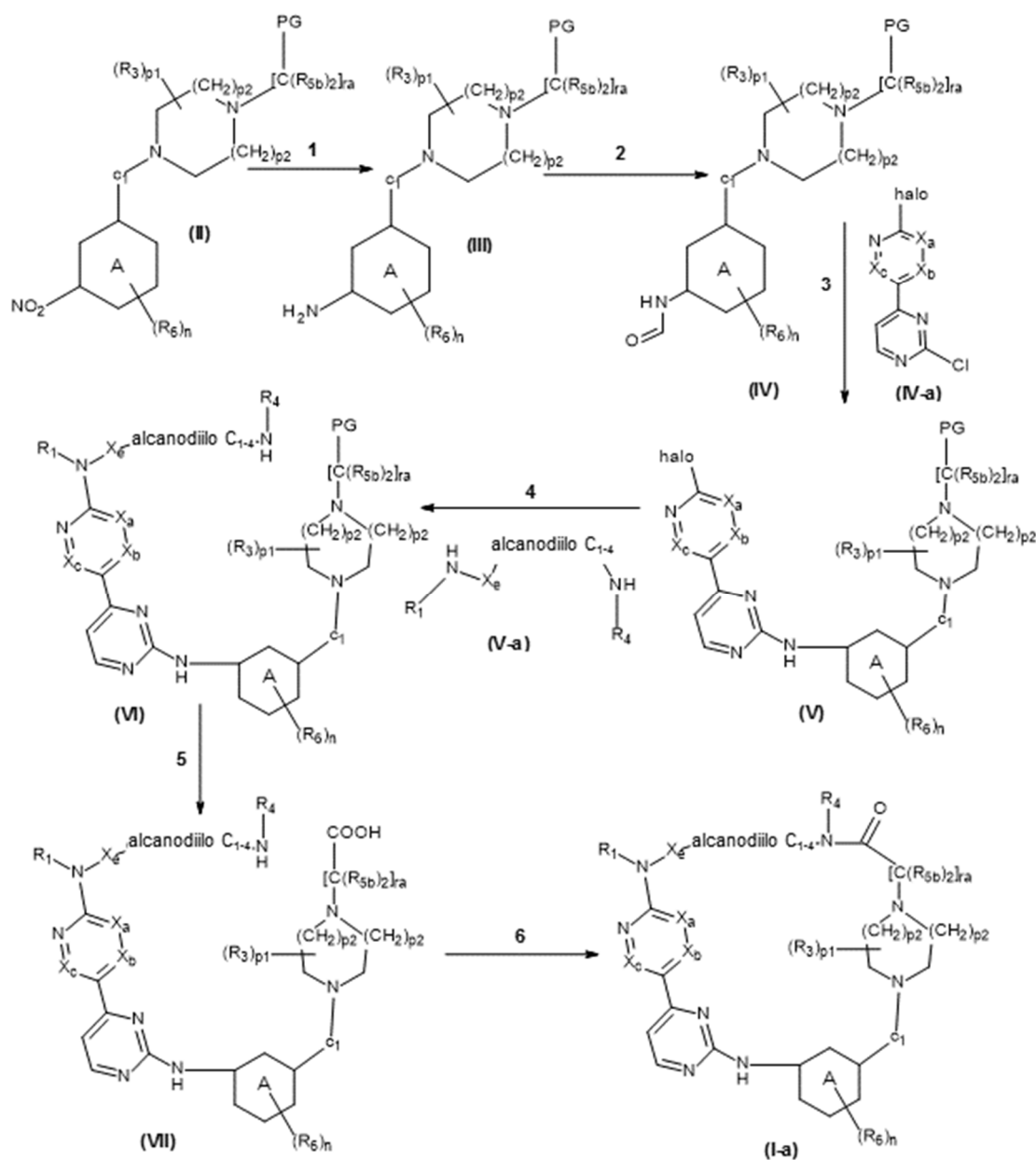
- 25 Aunque no se muestra en los esquemas generales, los anillos en la posición del anillo b pueden contener también enlaces adicionales para formar un anillo de tipo puente de acuerdo con el alcance.

En los siguientes esquemas, el resto alcanodiilo C_{1-4} en los intermedios y los compuestos finales, tales como por ejemplo, el resto alcanodiilo C_{1-4} en la Fórmula (V-a), (VI), (VII) e (I-a) del esquema 1, está opcionalmente como se define en el alcance.

- 30 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, los compuestos de Fórmula (I-a) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1:

Esquema 1



En el esquema 1, 'halo' se define como Br, Cl o F; 'PG' se define como un grupo protector tal como por ejemplo *tert*-butoxicarbonilo, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo; 'C₁' se define como un enlace, -[C(R_{5a})₂]_m-, -C(=O)-, -SO₂-, o -SO-; y 'ra' se define como 1 o 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: Se llevó a cabo la reducción del grupo nitro en un intermedio de Fórmula (II)

a) en condiciones de hidrogenación: atmósfera de H₂ gas en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, Raney Ni, Pd/C (por ejemplo, al 5% en peso o al 10% en peso) o Pt/C (por ejemplo, al 5% en peso) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol (MeOH), etanol (EtOH) o tetrahydrofurano (THF); o

b) en presencia de Fe y NH₄Cl en una mezcla adecuada de disolventes tales como por ejemplo THF/H₂O/MeOH;

2: en presencia de formiato de fenilo, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano (DCM);

3: en presencia de una base tal como, por ejemplo, NaH, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetil formamida (DMF);

4: opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, Na₂CO₃, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida (DMA) o 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) o una mezcla de disolventes, tal como, por ejemplo, DMA/DMSO ("DMSO" significa dimetil sulfóxido);

5: 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 en primer lugar, 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;

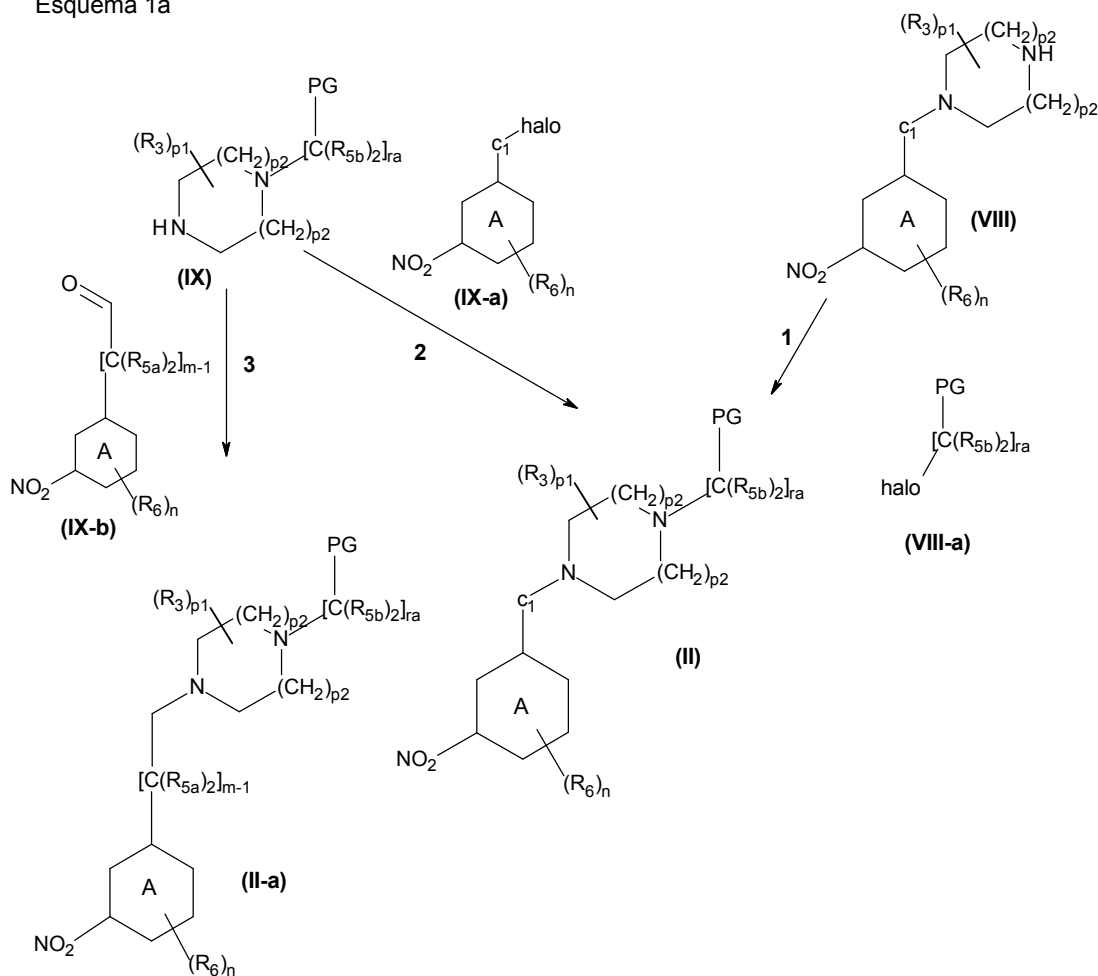
15 **6:** En presencia de un agente de acoplamiento tal como por ejemplo cianofosfonato de dietilo, hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(tripirrolidin-1-il)fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazol-1-io (HBTU) o hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-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.

20 Los compuestos de Fórmula (I) pueden convertirse también entre sí mediante reacciones conocidas en la técnica o transformaciones de grupo funcionales.

25 Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), en particular, un compuesto de Fórmula (I-a), donde R⁶ representa aminocarbonilo puede convertirse en un compuesto donde R⁶ representa carboxilo, mediante reacción con un ácido adecuado tal como por ejemplo HCl. Durante esta reacción, se puede producir la apertura del 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 (Et₃N), en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF, para cerrar el anillo macrocíclico.

Los intermedios de Fórmula (II) y (II-a) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1a.

Esquema 1a



En el esquema 1a, 'halo' se define como Br, Cl o F; 'PG' se define como un grupo protector tal como por ejemplo *tert*-butoxicarbonilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo; 'c₁' se define como un enlace, $-[C(R_{5a})_2]_{m-}$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, o $-SO-$; y 'ra' se define como 1 o 2; y todas las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

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

1: en presencia de una base tal como, por ejemplo, NaH, Et₃N o DIPEA, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, (DMF);

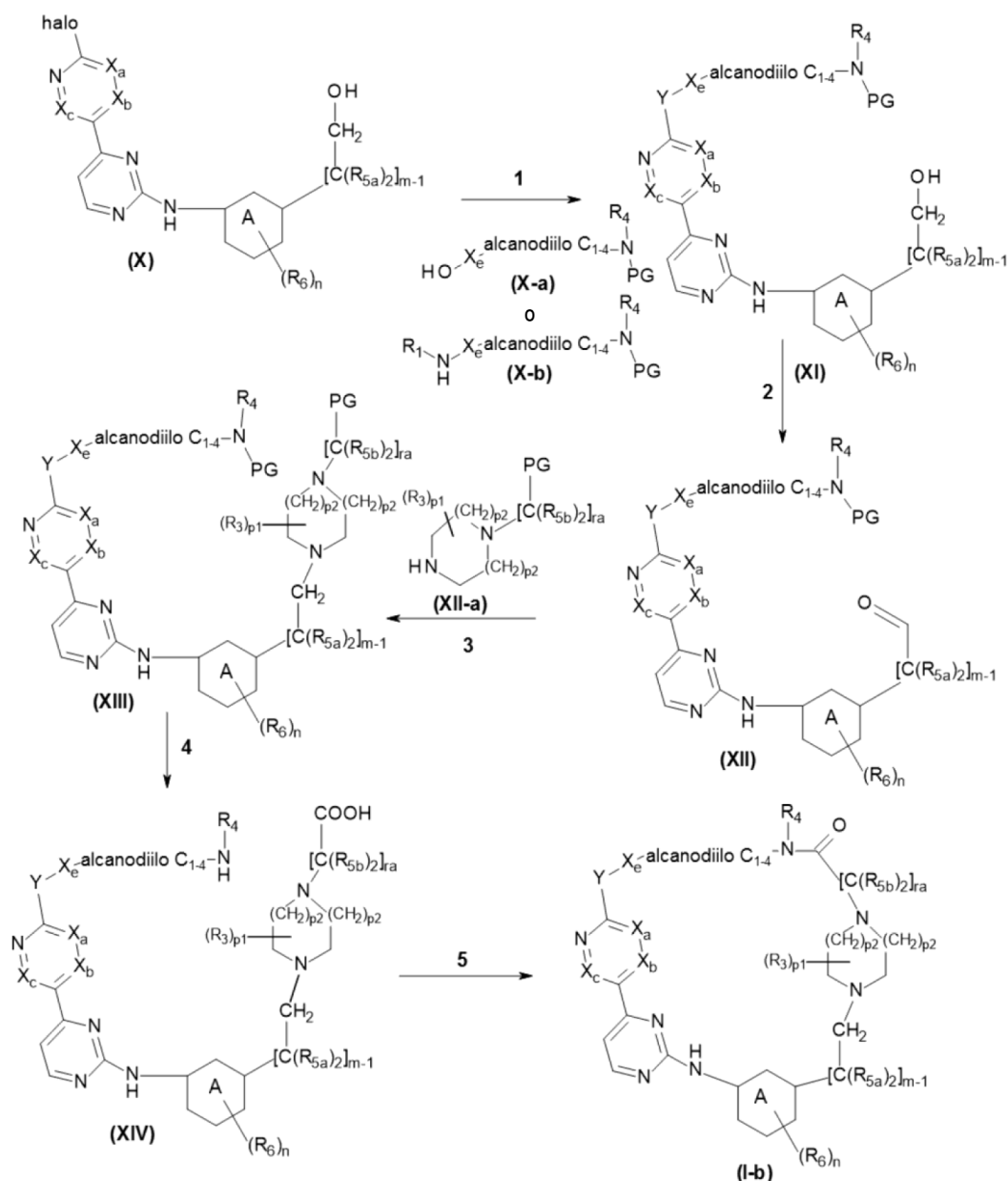
2: en presencia de una base tal como, por ejemplo, K₂CO₃, Et₃N o DIPEA, en un disolvente adecuado tal como CH₃CN, DCM o *N,N*-dimetilacetamida (DMA);

3: en presencia de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente o en mezclas de disolventes adecuadas tal como ácido acético o DCM.

Un intermedio de fórmula (IX) está comercialmente disponible o se puede preparar mediante medios habituales evidentes para los expertos en la técnica. Los ejemplos se muestran en la parte experimental específica.

En general, los compuestos de Fórmula (I-b) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2:

Esquema 2



En el esquema 2, Y se define como O (en el caso de que se utilizara el intermedio de Fórmula (X-a) en la etapa 1) o Y se define como NR_1 (en el caso de que se utilizara el intermedio de Fórmula (X-b) en la etapa 1); 'PG' y 'halo' son como se ha definido anteriormente en los esquemas de reacción generales 'ra' se define como 1 o 2; y todas las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

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

1a (Y se define como O): en un disolvente adecuado tales como, por ejemplo, 2-metil-2-propanol o NMP, en la presencia de una base tal como, por ejemplo, terc-butoxido de potasio;

1b: (Y se define como NR_1): 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-pirrolidinona (NMP) o una mezcla de disolventes, tal como, por ejemplo, DMA/DMSO ("DMSO" significa dimetil sulfóxido);

2: en presencia de un agente oxidante, tal como, por ejemplo, MnO_2 , 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 ($NaBH(OAc)_3$), y en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo 1,2-dicloroetano (DCE);

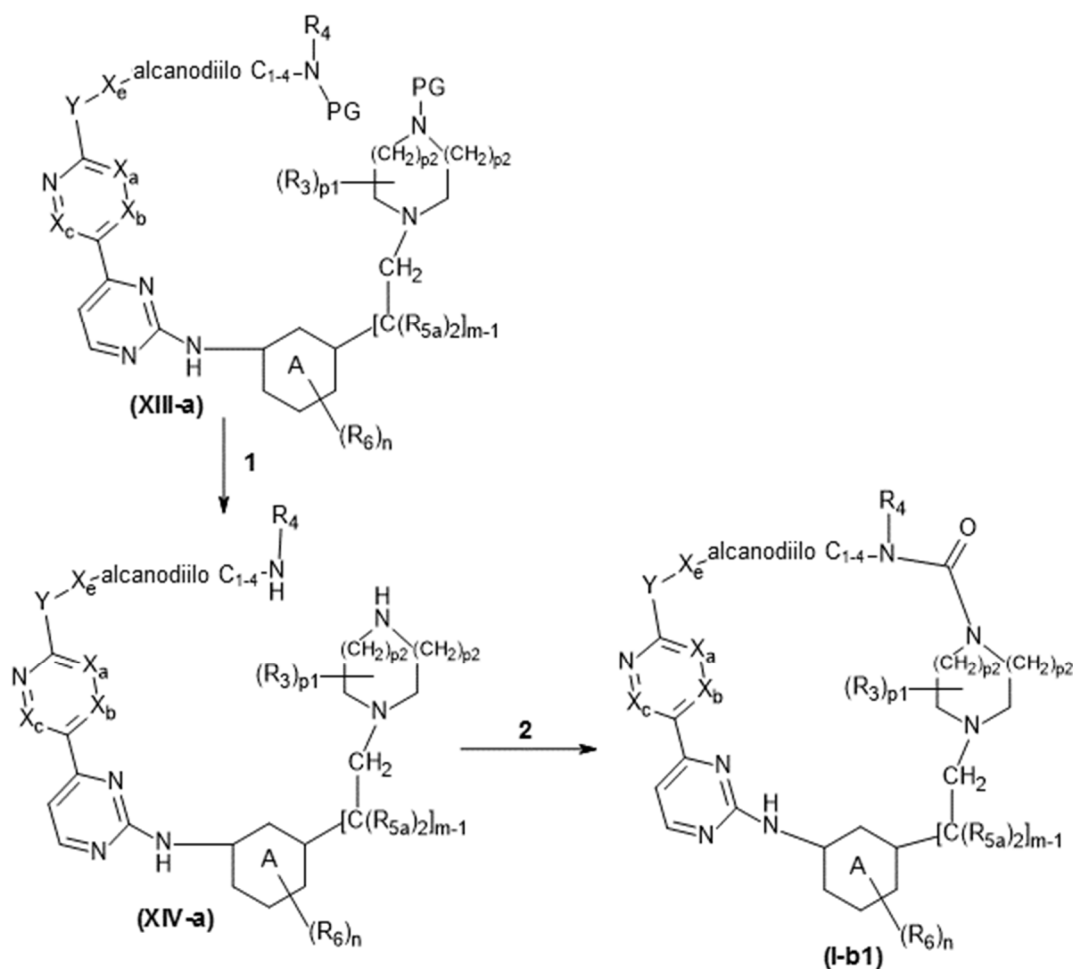
4: en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente tal como, por ejemplo, DCM; o

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

5 Alternativamente en primer lugar, 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)(tripirrolidin-1-il)fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazol-1-io (HBTU) o hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-io (HATU) en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina (Et₃N) o diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF.

En el caso de que 'ra' sea 0 en un intermedio de Fórmula (XIII), denominada por tanto un intermedio de Fórmula (XIII-a), un compuesto de Fórmula (I-b1) se pueden obtener como se muestra en el Esquema 2a:



En el esquema 2a, se aplican las siguientes condiciones:

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

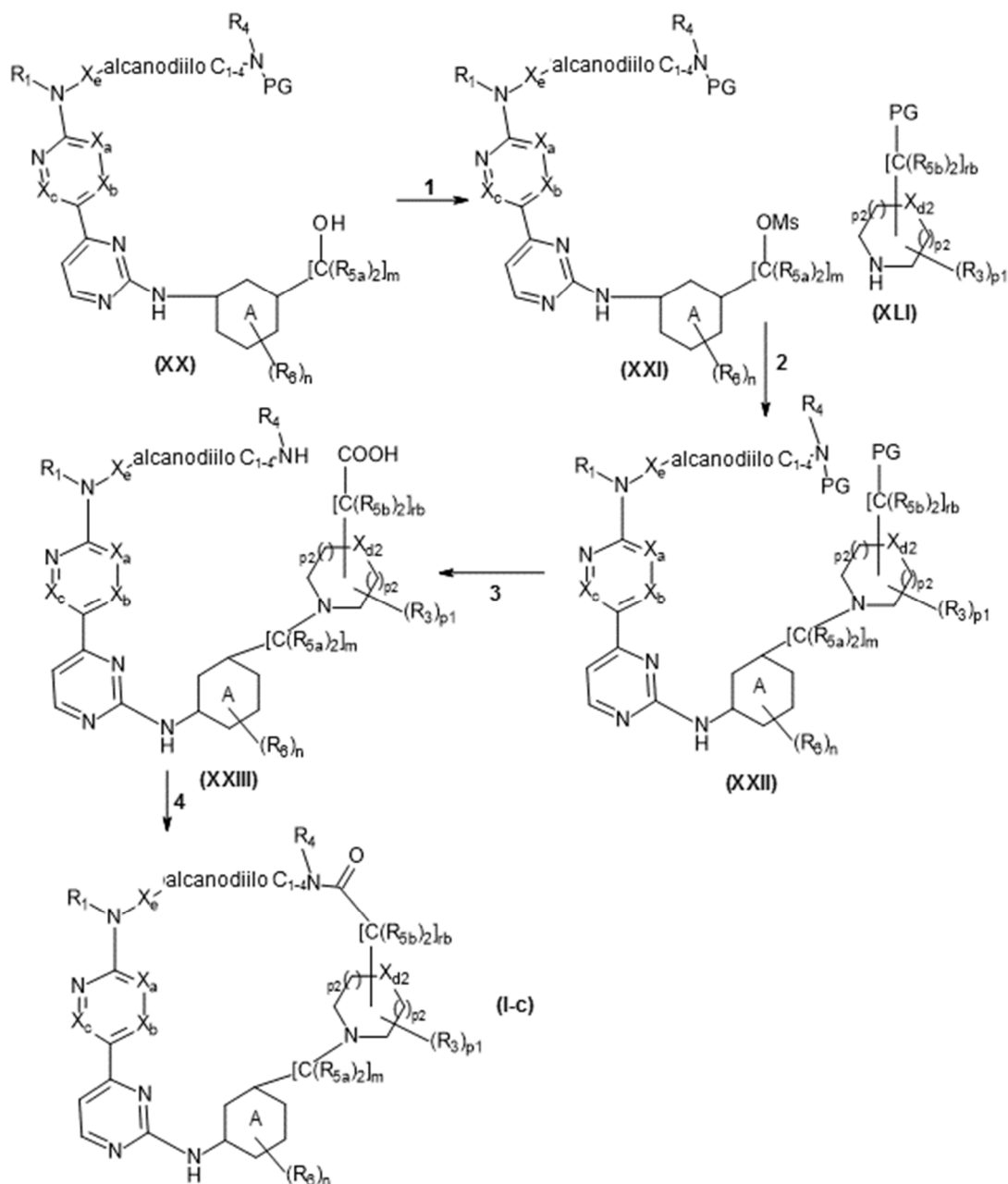
Alternativamente, en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, HCl en un disolvente tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, opcionalmente en presencia de agua; o

Alternativamente en primer lugar, 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 2: En presencia de una fuente de carbonilo tal como, por ejemplo cloroformiato de 4-nitrofenilo en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina (Et_3N) o diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DMF o 1,4-dioxano.

En general, los compuestos de Fórmula (I-c) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 3a:

Esquema 3A



- 10 En el esquema 3a, 'Ms' significa mesilo (metanosulfonilo); 'rb' representa un entero con valor 1 o 2 en el caso de que $[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_{rb}$ se una al anillo mediante X_{d2} y X_{d2} representa N, o 'rb' representa un entero con valor 0, 1 o 2 en caso de que $[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_{rb}$ se una al anillo mediante un átomo de carbono; las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

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

1: en presencia de cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base tal como, por ejemplo, DIPEA, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM;

2: reacción de acoplamiento entre un intermedio de Fórmula (XXI) y un intermedio de Fórmula (XLI), en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, K_2CO_3 , en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF;

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

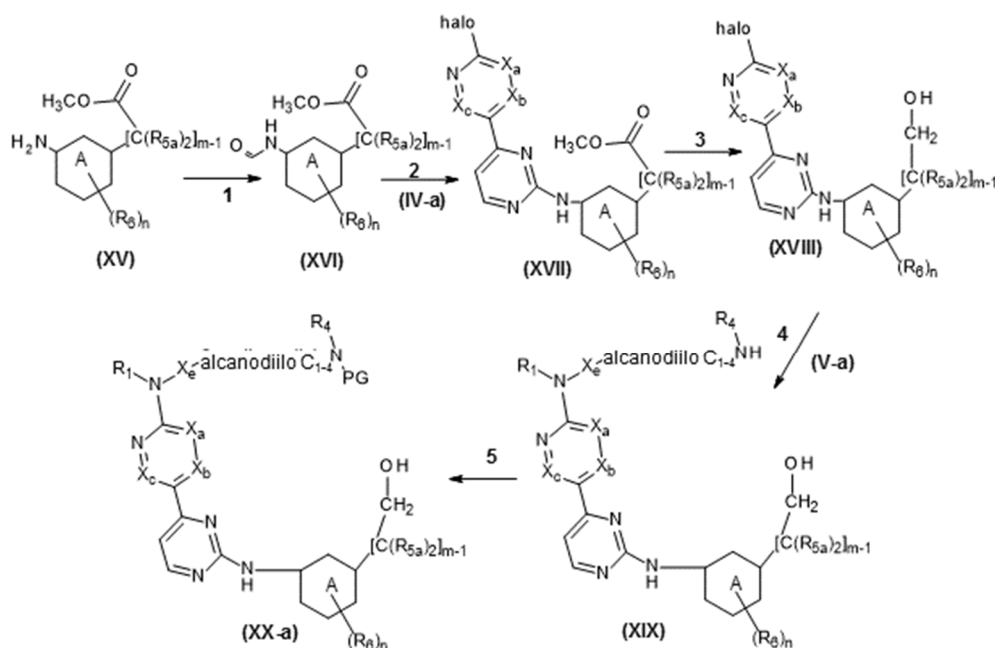
Alternativamente en primer lugar, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, NaOH, y posteriormente en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, HCl, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF;

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

Un intermedio de fórmula (XLI) está comercializado o se puede preparar mediante medios habituales evidentes para los expertos en la técnica. Los ejemplos se muestran en la parte experimental específica. La persona experta sabrá también que son posibles las desviaciones obvias del Esquema 3a, tal como se ilustra en el Ejemplo A15.

En general, un intermedio de Fórmula (XX-a) un subgrupo de (XX), se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 3b:

Esquema 3b



En el esquema 3B, 'halo' y 'PG' son como se han definido anteriormente en los esquemas de reacción generales; y las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

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

1: en presencia de formiato de fenilo, y un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano (DCM);

2: reacción de acoplamiento entre un intermedio de Fórmula (XVI) y un intermedio de Fórmula (IV-a), (véase el Esquema 1), en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, NaH, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetil formamida (DMF);

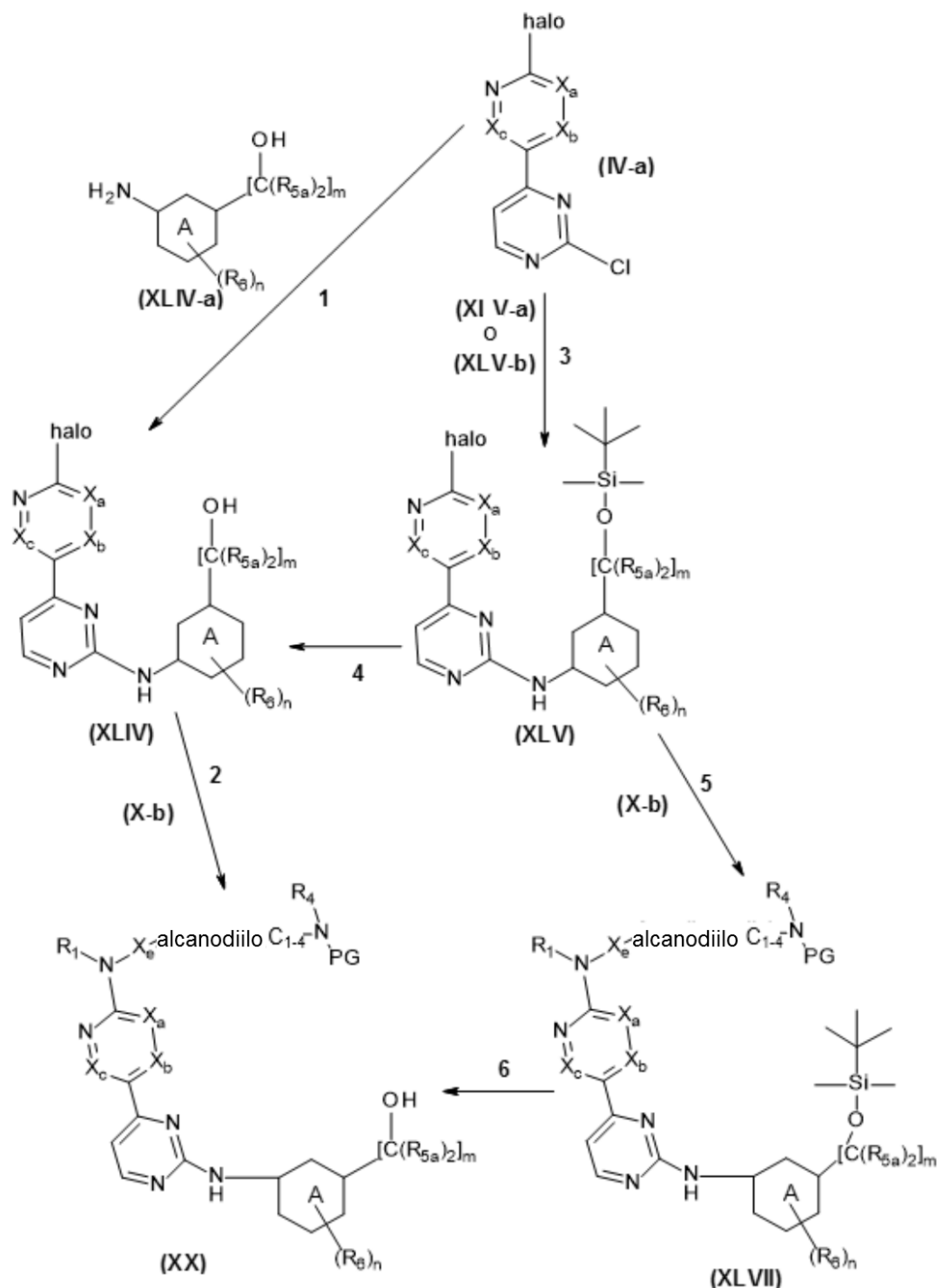
5 **3:** en presencia de un agente reductor, tal como, por ejemplo, NaBH₄, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, o una mezcla de disolventes, tal como, por ejemplo, MeOH/THF; o LiAlH₄ en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF;

10 **4:** reacción de acoplamiento entre un intermedio de Fórmula (XVIII) y un intermedio de Fórmula (V-a) (véase el Esquema 1), opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, Na₂CO₃, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo *N,N*-dimetilacetamida (DMA) o 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) o mezcla de disolventes, tales como, por ejemplo DMA/DMSO ("DMSO" significa dimetil sulfóxido);

5: introducción de un grupo protector, utilizando por ejemplo dicarbonato de di-terc-butilo, en presencia de una mezcla adecuada de disolventes tales como, por ejemplo DCM/MeOH.

En general, un intermedio de Fórmula (XX) se puede preparar de acuerdo con el Esquema 3c:

Esquema 3c

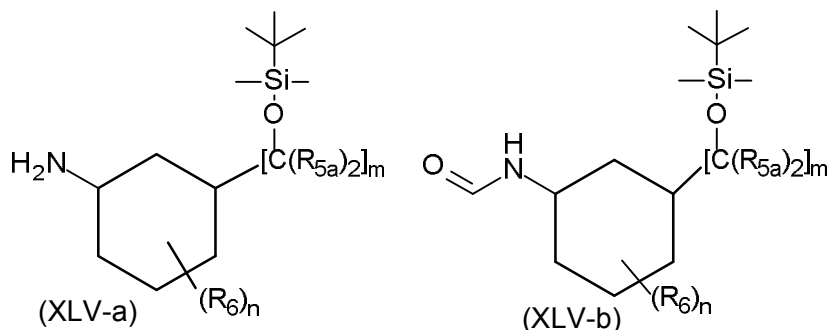


En el esquema 3c, 'PG' es como se ha definido anteriormente; y las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

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

- 5 **1:** reacción de acoplamiento entre un intermedio de Fórmula (IV-a) y un intermedio de Fórmula (XLIV-a), en un disolvente adecuado tal como por ejemplo n-butanol;
- 2:** en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-metil-2-propanol o NMP, opcionalmente, en presencia de una base tal como, por ejemplo, K_2CO_3 ;
- 10 **3:** reacción de acoplamiento entre un intermedio de Fórmula (IV-a) y un intermedio de Fórmula (XLV-a), en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, n-butanol; o

reacción de acoplamiento entre un intermedio de Fórmula (IV-a) y un intermedio de Fórmula (XLV-b), en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, NaH, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetil formamida (DMF);

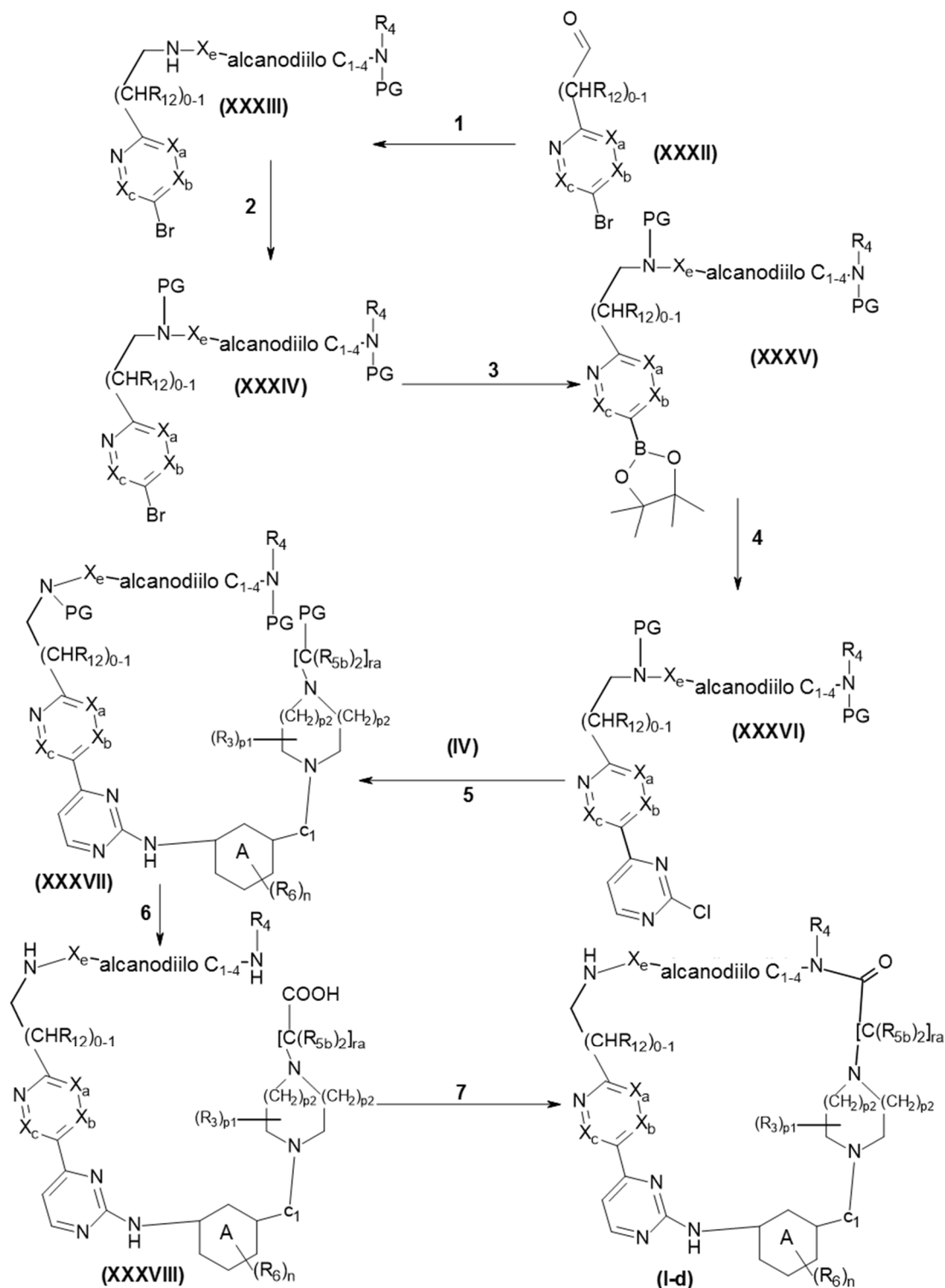


- 5 **4:** en presencia de un agente desprotector tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en THF; o, alternativamente, en presencia de un ácidos tal como, por ejemplo, HCl en H₂O; o alternativamente, en presencia de CH₃COOH, opcionalmente, en presencia de agua;
- 5:** en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-metil-2-propanol o NMP, opcionalmente, en presencia de una base tal como, por ejemplo, K₂CO₃;
- 10 **6:** en presencia de un agente desprotector tal como, por ejemplo, TBAF en THF; o, alternativamente, en presencia de un ácido tal como, por ejemplo HCl en H₂O; o, alternativamente, en presencia de CH₃COOH, opcionalmente, en presencia de agua.

La persona experta sabrá que un intermedio de Fórmula (X-b) en el Esquema 3c puede reemplazarse por un intermedio de Fórmula -NHR₁-X_e-alcanodiilo C₁₋₄-(SO₂)_{p3}-N(PG)R₄-.

- 15 En general, los compuestos de Fórmula (I-d) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 4:

Esquema 4



En el esquema 4, 'PG' es como se ha definido anteriormente; 'ra' se define como 1 o 2 y las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

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

- 5 **1:** en presencia de un agente reductor tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio ($NaBH(OAc)_3$), en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo DCM (anhidro);
- 2:** en presencia de dicarbonato de di-terc-butilo, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM;

3: en presencia de bis(pinacolato)de diboro, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, acetato de potasio, en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino-κP)ferroceno]dicloropaldio-diclorometano (1:1) (PdCl₂(dppf)-DCM), en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo 1,4-dioxano;

5 4: reacción de acoplamiento entre un intermedio de Fórmula (XXXV) y 2,4-dicloropirimidina, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, (PdCl₂(dppf)-DCM) en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, Na₂CO₃, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo 1,4-dioxano;

10 5: reacción de acoplamiento entre un intermedio de Fórmula (XXXVI) y un intermedio de Fórmula (IV), en presencia de una base tal como, por ejemplo, NaH, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida (DMA);

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

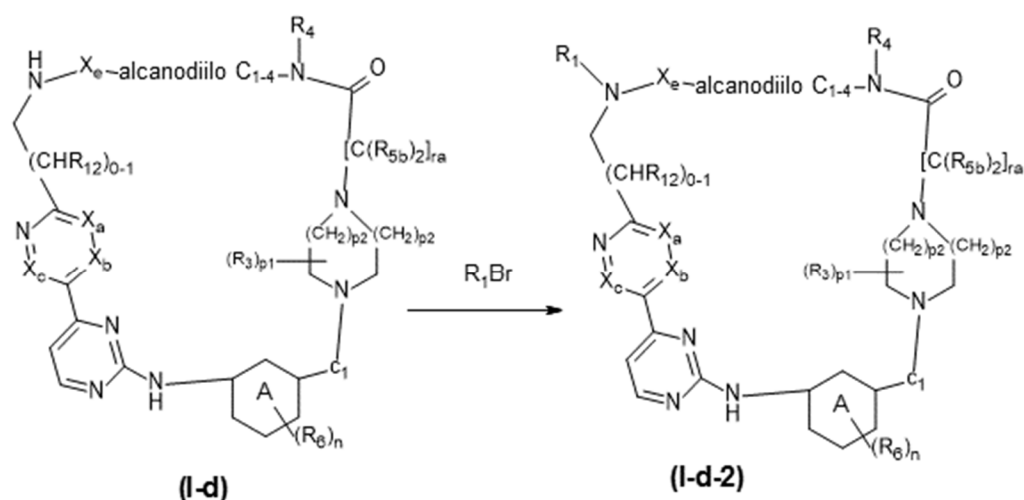
Alternativamente, en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, HCl en un disolvente tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, opcionalmente en presencia de agua; o

15 Alternativamente en primer lugar, 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 7: En presencia de un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo cianofosfonato de dietilo, hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(tripirrolidin-1-il)fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazol-1-io (HBTU) o hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-io (HATU) en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina (Et₃N) o diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF.

En general, los compuestos de Fórmula (I-d) se pueden convertir en compuestos de Fórmula (I-d-2) como se muestra en el Esquema 5:

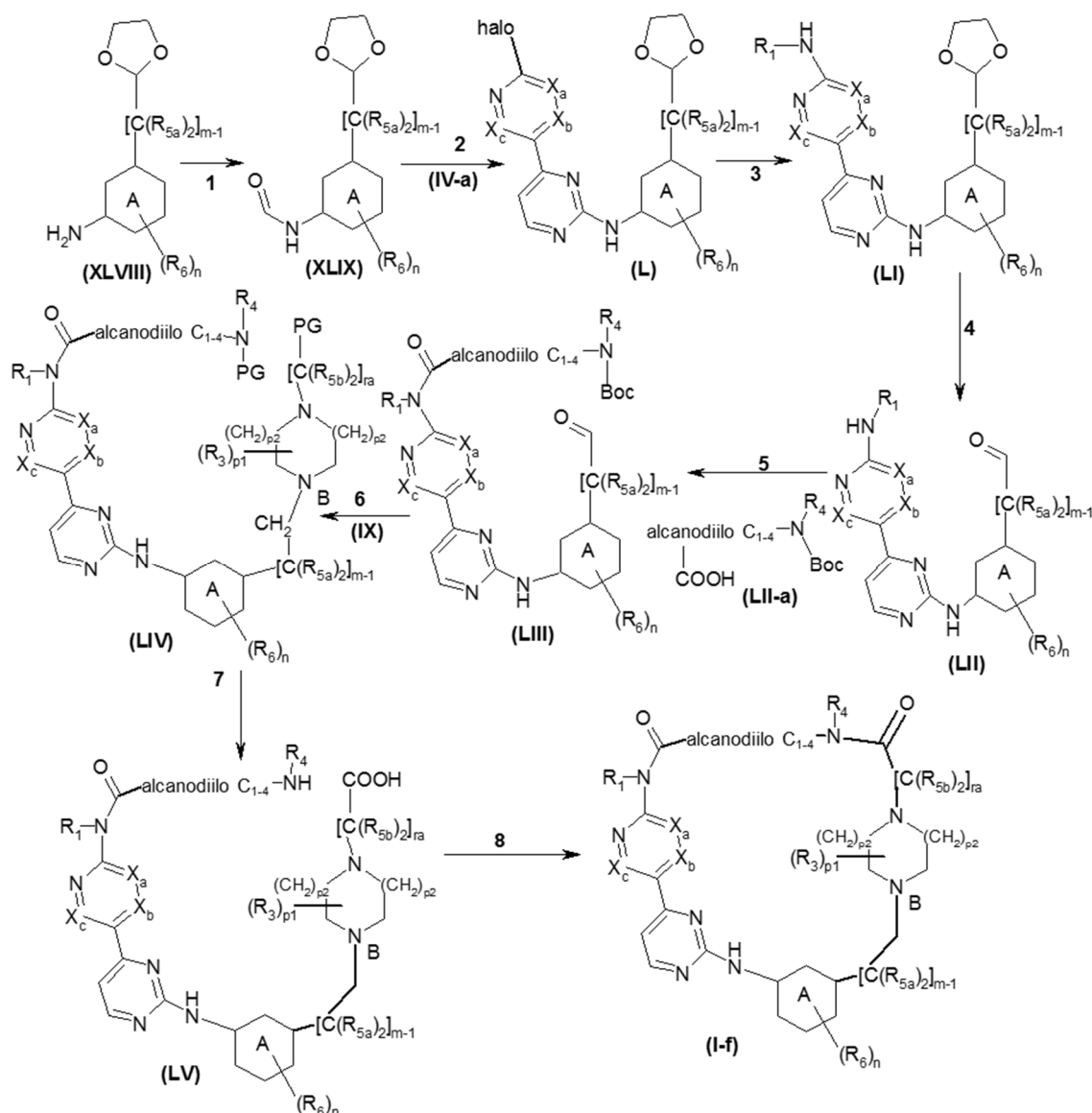
25 Esquema 5



En el Esquema 5, se hace reaccionar un compuesto de Fórmula (I-d) con un intermedio de Fórmula R₁-Br, para dar como resultado un compuesto de Fórmula (I-d-2). Esta reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, DIPEA, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF.

30 Se pueden llevar a cabo reacciones de funcionalización análogas reemplazando R₁-Br, por ejemplo, con cloruros de alquilsulfonilo, cloruros ácidos o sulfamidas. Se pueden introducir también otros grupos funcionales mediante aminación reductora. Todas estas reacciones se pueden llevar a cabo en condiciones de reacción normalizadas bien conocidas por las personas expertas.

En general, se puede preparar un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 6:



En el esquema 6, 'PG' y 'halo' son como se han definido anteriormente en los esquemas de reacción generales; 'ra' se define como 1 o 2; y las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

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

- 5 **1:** en presencia de formiato de fenilo, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo DCM;
- 2:** reacción de acoplamiento entre un intermedio de Fórmula (XLIX) y un intermedio de Fórmula (IV-a), en presencia de una base tal como, por ejemplo, NaH, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetil formamida (DMF);
- 10 **3:** en presencia de NH_2R_1 (por ejemplo, NH_3 en el caso de que R_1 represente H), en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF;
- 4:** en presencia de una cetona, tal como acetona, un ácido, tal como ácido *p*-toluenosulfónico y en presencia de H_2O ;
- 5:** reacción de acoplamiento entre un intermedio de Fórmula (LII-a) y un intermedio de Fórmula (LII), en presencia de un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, cianofosfonato de dietilo, hexafluorofosfato de (1*H*-benzotriazol-1-il)otripirrolidin-1-il fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-benzotriazol-1-il (HBTU) o hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-1-il (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, THF o DMF;
- 15

6: reacción de acoplamiento entre un intermedio de Fórmula (LIII) y un intermedio de Fórmula (IX), 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);

5 **7:** en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente tal como, por ejemplo, DCM; o

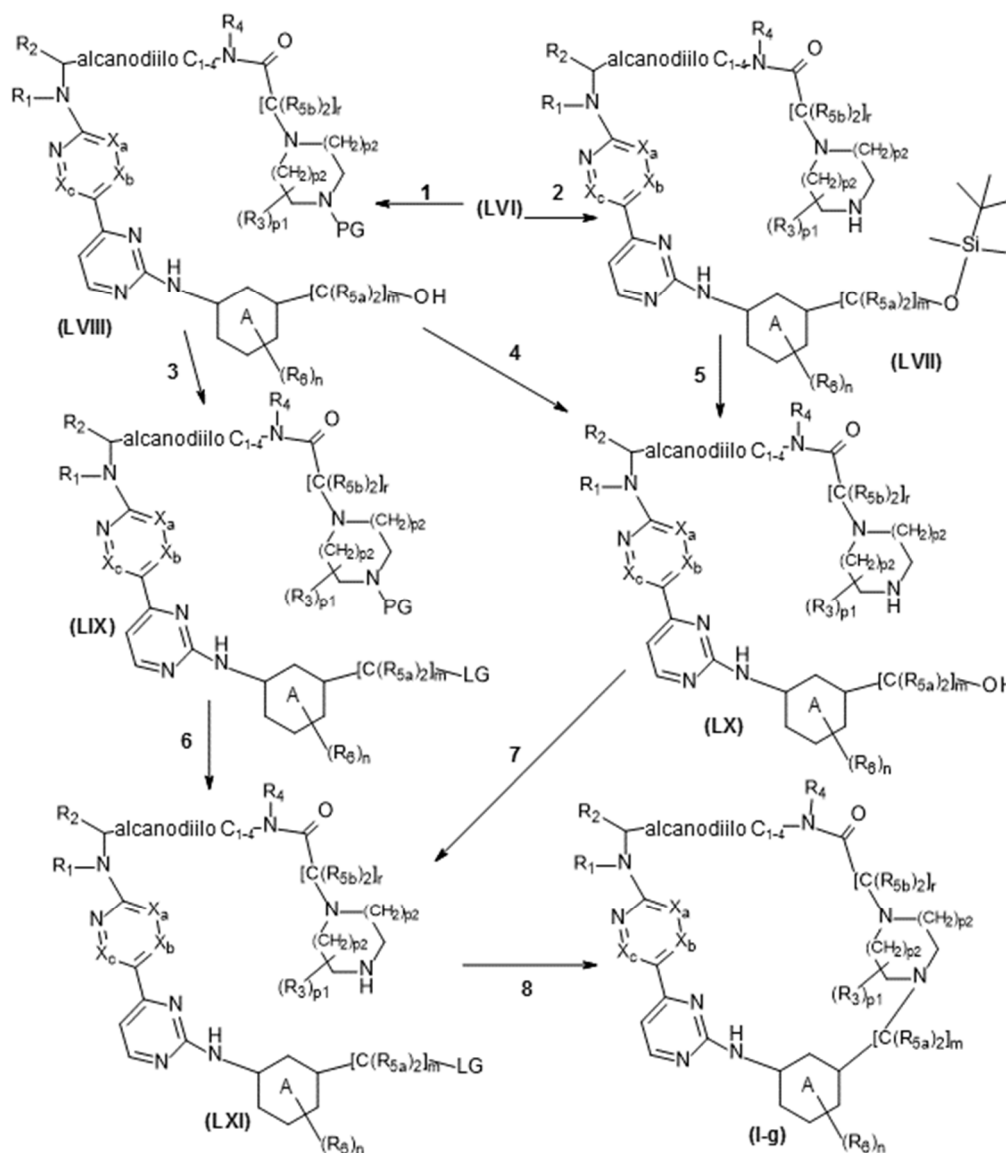
Alternativamente, en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, HCl en un disolvente tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, opcionalmente en presencia de agua; o

10 Alternativamente en primer lugar, 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 **8:** En presencia de un agente de acoplamiento tal como por ejemplo cianofosfonato de dietilo, hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(tripirrolidin-1-il)fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazol-1-io (HBTU) o hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-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, un compuesto de Fórmula (I-g) se puede preparar de acuerdo con el Esquema 7a:

Esquema 7a



En el esquema 7a, 'PG' es como se ha definido anteriormente; 'LG' significa un grupo saliente tal como, por ejemplo, cloro o mesilato; y las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

La persona experta sabrá que los grupos protectores pueden convertirse fácilmente entre sí utilizando reacciones bien conocidas como se ilustra en los ejemplos específicos.

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

1: desprotección del grupo hidroxilo mediante la adición de un agente hidrolizante adecuado tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo THF;

2: desprotección del resto de piperazinilo en presencia de una atmósfera de H_2 gas y un catalizador tal como, por ejemplo, Pd/C (por ejemplo, al 5% en peso o 10% en peso) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, MeOH;

3: introducción de un grupo saliente (LG) utilizando cloruros de sulfonilo tal 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 de forma alternativa 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;

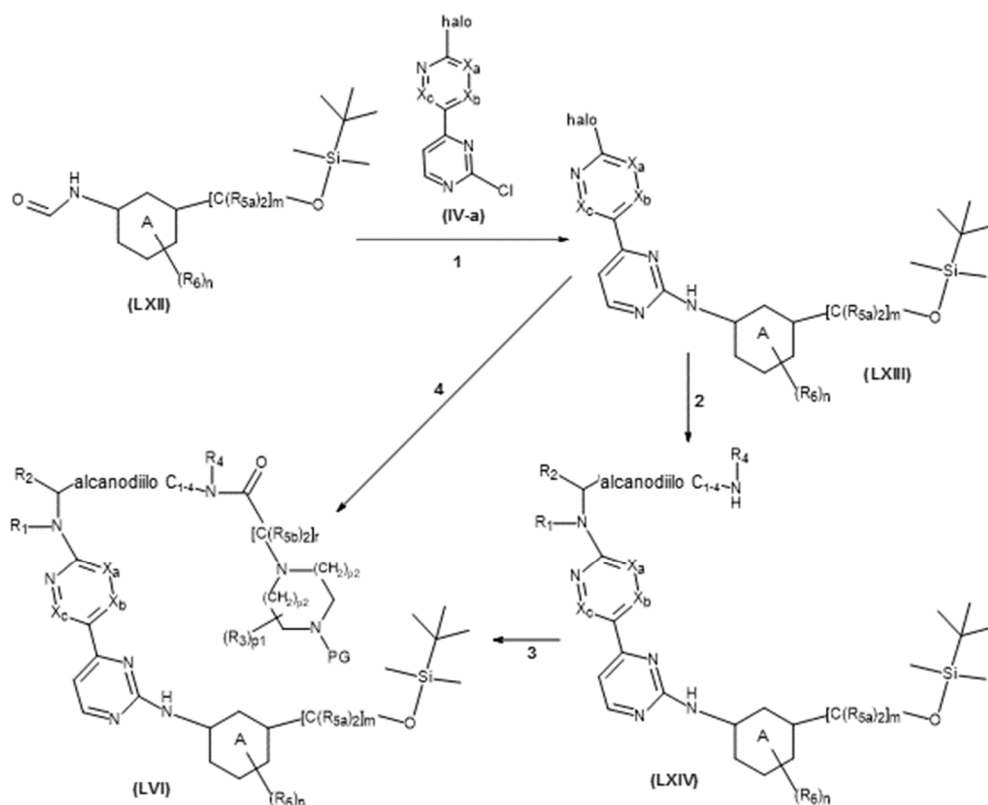
5: en presencia de un agente desprotector tal como, por ejemplo, TBAF en THF; o, alternatively, en presencia de un ácido tal como, por ejemplo HCl en H₂O; o, alternatively, en presencia de CH₃COOH, opcionalmente, en presencia de agua;

6: desprotección del resto piperazinilo en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, TFA en un disolvente tal como, por ejemplo, DCM; o de forma alternativa 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;

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 intermedio de Fórmula (LVI) se puede preparar de acuerdo con el Esquema 7b:

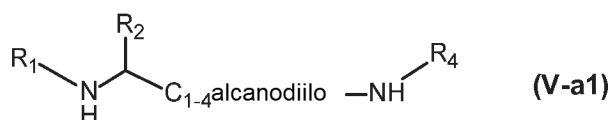


En el esquema 7b, 'PG' y 'halo' son como se han definido anteriormente en los esquemas de reacción generales; y las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

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

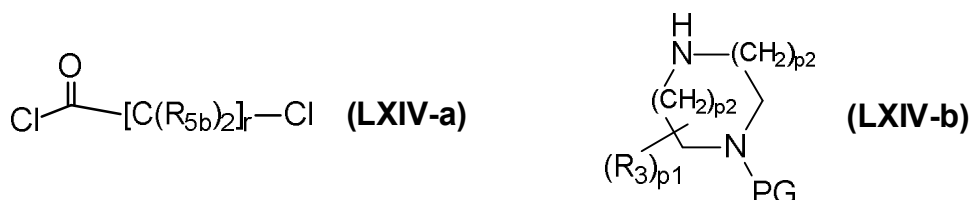
1: en presencia de una base tal como, por ejemplo, NaH, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetil formamida (DMF);

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

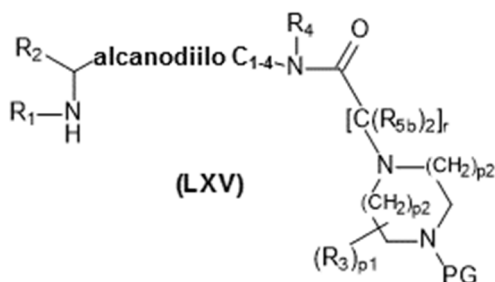


opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, Na_2CO_3 , opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DMA o NMP o en una mezcla de disolventes, tal como, por ejemplo, DMA/DMSO ("DMSO" significa dimetil sulfóxido);

- 5 **3:** reacción en primer lugar con un intermedio de Fórmula (LXIV-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 la adición de (LXIV-b) a la mezcla:



- 4:** reacción con un intermedio de Fórmula (LXV):



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

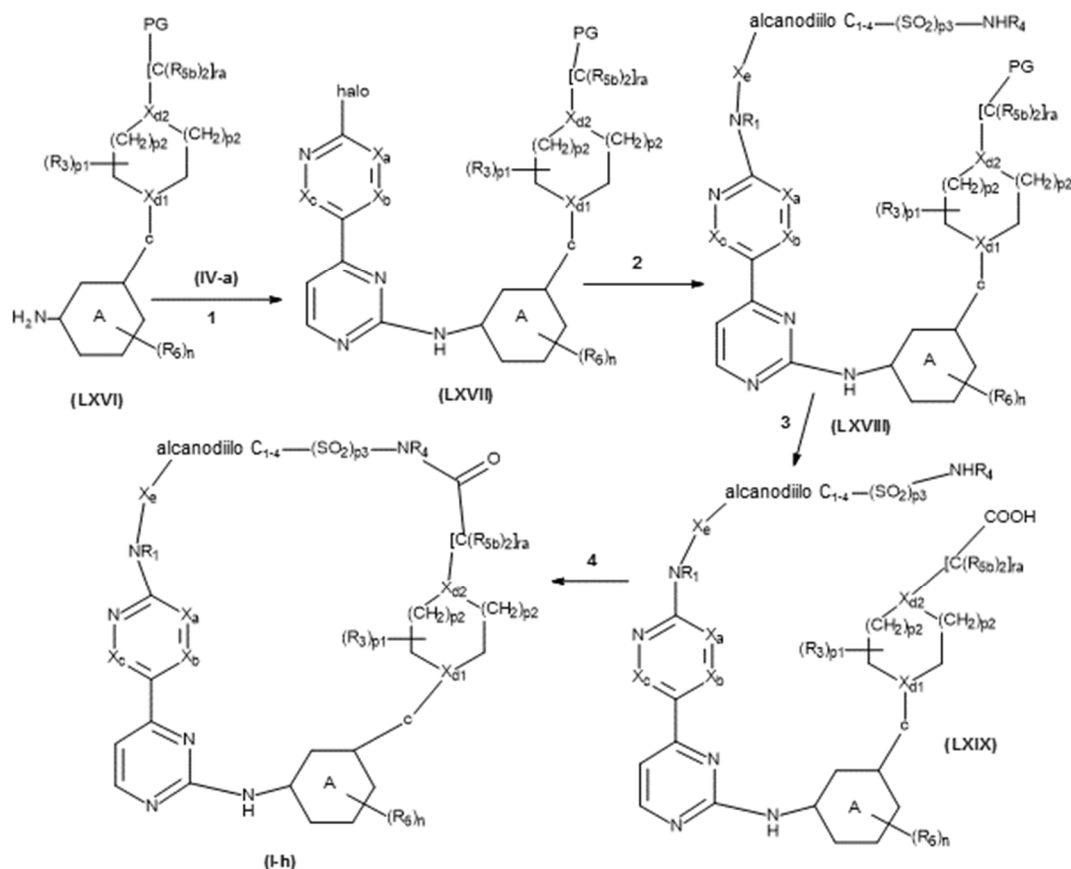
Está comercialmente disponible un intermedio de Fórmula (LXV) o se puede preparar mediante medios estándar obvios para los expertos en la técnica o tal como se describe en la parte experimental específica.

- 15 Como se ha mencionado anteriormente, la persona experta sabrá que los compuestos de Fórmula (I) pueden funcionalizarse además de acuerdo con métodos bien conocidos por la persona experta en la materia.

- 20 Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) donde R_3 representa hidroxialquilo C_{1-4} , pueden funcionalizarse además en compuestos de Fórmula (I) donde R_3 representa alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, de acuerdo con los métodos bien conocidos por la persona experta en la materia. Puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual. Por ejemplo, se puede usar 2-(trimetilsilil)etoximetilo para proteger el grupo amino entre el anillo de pirimidilo y el anillo A.

- 25 Por ejemplo, en el caso de que R_3 represente alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo, dicho grupo hidroxilo puede funcionalizarse en un grupo saliente (mediante reacción con por ejemplo cloruro de metanosulfonilo) tras lo cual, se puede hacer reaccionar con un átomo de nitrógeno funcionalizado ($-\text{NR}_{3e}\text{R}_{3f}$ o R_{10}) para obtener otros compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con el alcance.

En general, un compuesto de Fórmula (I-h) se puede preparar de acuerdo con el Esquema 8:



En el Esquema 8, 'PG' y 'halo' son como se han definido anteriormente en los esquemas de reacción generales; 'ra' se define como 1 o 2; y las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

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

- 5 **1:** Se puede hacer reaccionar un intermedio de Fórmula (LXVI) con un intermedio de fórmula (IV-a) en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico monohidrato en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, o una mezcla de disolventes adecuados tal como, por ejemplo, una mezcla de 1,4-dioxano y 2-propanol;
- 10 **2:** Se puede hacer reaccionar un intermedio de Fórmula (LXVII) con un intermedio de Fórmula -NHR₁-X_e-alcanodiolo C₁₋₄-(SO₂)_{p3}-NHR₄- opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo Na₂CO₃, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida (DMA) o 1-metil-2-pirrolidiona (NMP) o una mezcla de disolventes, tal como, por ejemplo, DMA/DMSO ("DMSO" significa dimetil sulfóxido);

- 15 **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

- 20 Alternativamente en primer lugar, 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;

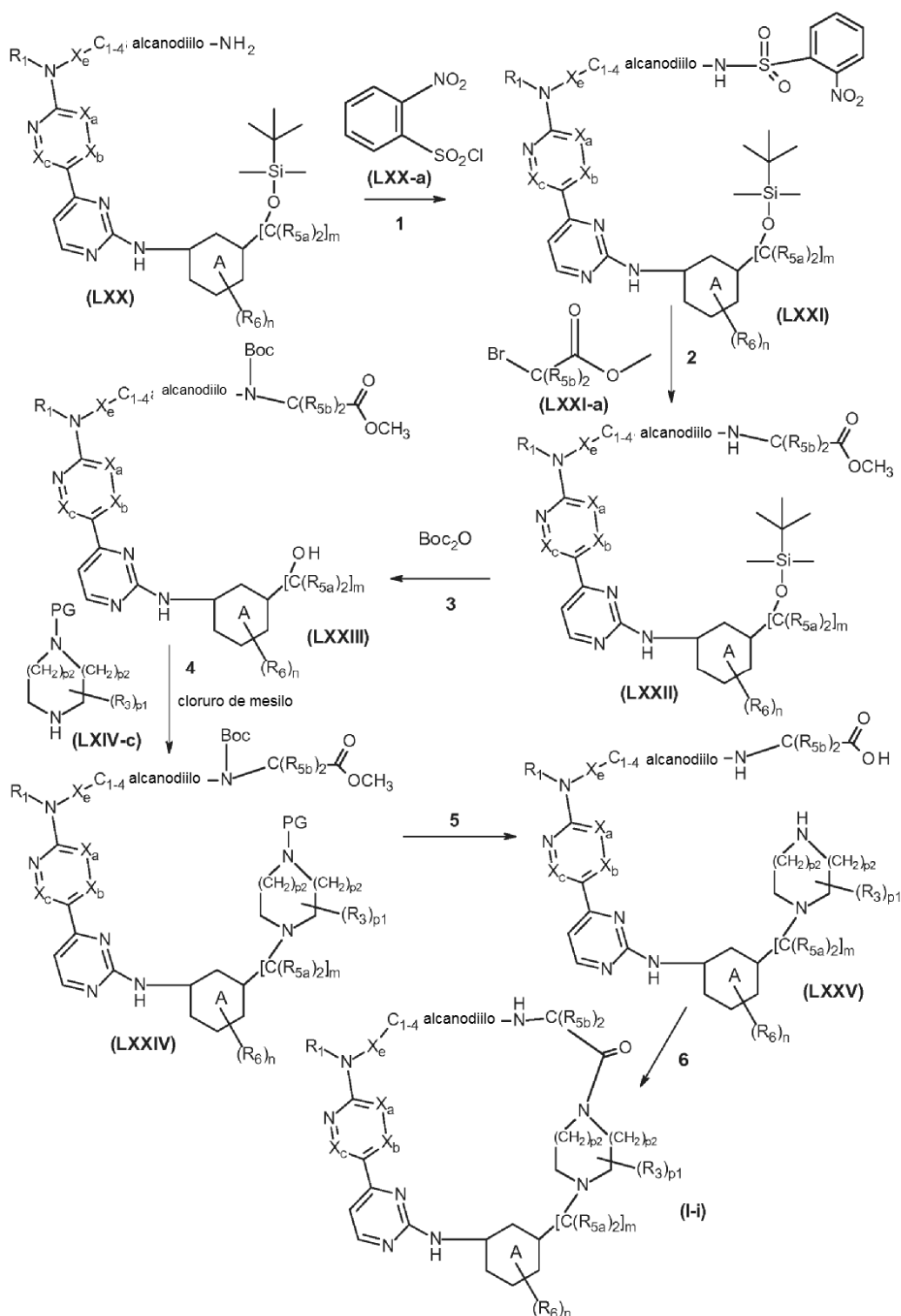
- 25 **4:** En presencia de un agente de acoplamiento tal como por ejemplo cianofosfonato de dietilo, hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(tripirrolidin-1-il)fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazol-1-io (HBTU) o hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-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.

Está comercialmente disponible un intermedio de Fórmula (LXVI) o se puede preparar mediante medios estándar obvios para los expertos en la técnica o tal como se describe en la parte experimental específica.

5 En el caso de que el grupo Boc se una directamente al átomo de nitrógeno en un intermedio de Fórmula (LXVIII) (esto es, cuando r es 0 en el alcance), el átomo de nitrógeno puede desprotegerse, por ejemplo, en condiciones ácidas (por ejemplo, HCl en dioxano). Posteriormente, el intermedio obtenido puede hacerse reaccionar con RG- $[C(R_{5b})_2]_{ra}$ -Boc donde RG es un grupo reactivo tal como, por ejemplo, bromo.

En general, un compuesto de Fórmula (I-i) se puede preparar de acuerdo con el Esquema 9:

Esquema 9



En el esquema 9a, 'PG' es como se ha definido anteriormente; 'Boc' es terc-butoxicarbonilo; y las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

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

- 5 **1:** en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, Et₃N o DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DCM;
- 2:** en primer lugar, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, Cs₂CO₃, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF; y, posteriormente en presencia de un grupo desprotector tal como, por ejemplo, tiofenol;

3: en primer lugar una reacción con anhídrido de terc-butoxicarbonilo en presencia de un catalizador adecuado tal como DMAP en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo DCM; y posteriormente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo THF;

4: en primer lugar, en presencia de cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base tal como, por ejemplo, DIPEA, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM o DMF; y posteriormente una reacción de acoplamiento con un intermedio de Fórmula (LXIV-c);

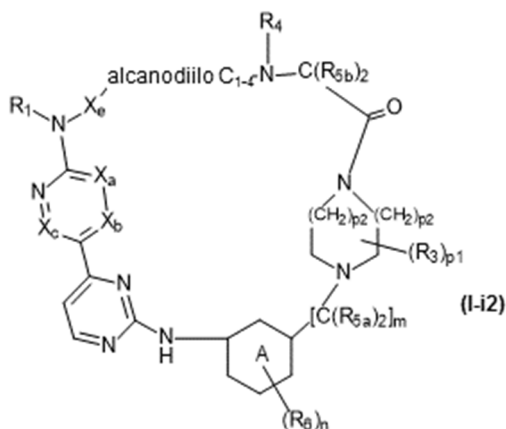
5: en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente tal como, por ejemplo, DCM; o

10 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 en primer lugar, 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;

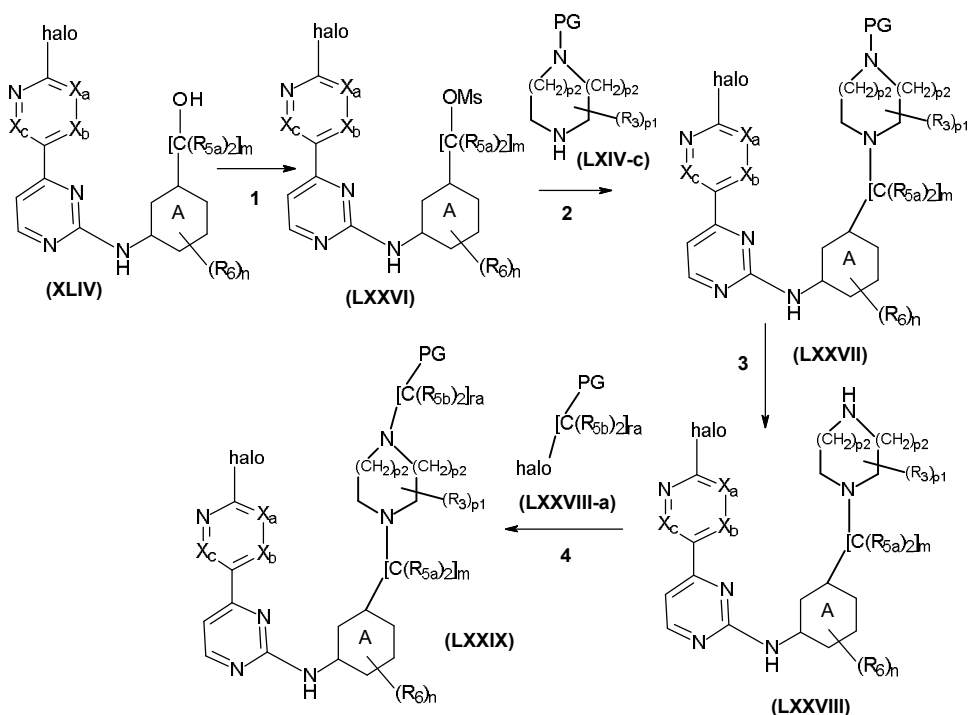
15 **6:** en presencia de un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, cianofosfonato de dietilo, hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(tripirrolidin-1-il)fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazol-1-io (HBTU) o hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-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 el esquema 9, se puede reemplazar un intermedio de Fórmula (LXXIII) por un intermedio de Fórmula (XX) que se puede hacer reaccionar además de acuerdo con protocolos de reacción análogos como se describe en el Esquema 9 para obtener compuestos de Fórmula (I-i2):



25 En general, un intermedio de Fórmula (LXXIX) se puede preparar de acuerdo con el Esquema 10:

Esquema 10



Se puede hacer reaccionar además, posteriormente un intermedio de Fórmula (LXXIX) de acuerdo con protocolos de reacción similares como se describe en el Esquema 1, etapas 4, 5 y 6.

En el esquema 10, 'PG' y 'halo' y 'Ms' son como se han definido anteriormente en los esquemas de reacción generales; y las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el esquema 10, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base tal como, por ejemplo, DIPEA, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM;

2: reacción de acoplamiento entre un intermedio de Fórmula (LXXVI) y un intermedio de Fórmula (LXIV-c), en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, K_2CO_3 , en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF;

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 en primer lugar, 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 entre un intermedio de Fórmula (LXXVIII) y un intermedio de Fórmula (LXXVIII-a), en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, Et_3N , en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM.

Los compuestos de Fórmula (I) donde 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 se sustituyen con hidroxilo en dicho alcanodiilo C_{1-4} o alquenodiilo C_{2-4} , se pueden convertir en otros compuestos de Fórmula (I) mediante las siguientes reacciones:

- hidroxilo a 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 difenilfosforil azida (DPPA) y en presencia de un azodicarboxilato tal como, por ejemplo azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD);

- azida a NH_2 : mediante reacción de reducción en presencia de una atmósfera de H_2 gaseoso y un catalizador tal como, por ejemplo Pt/C o Pd/C (por ejemplo 5 % en peso o 10 % en peso) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo MeOH o THF;

- NH_2 a $\text{NH}_2\text{-S(=O)}_2\text{-NH-}$: mediante reacción con la sulfamida en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo dioxano;

- hidroxilo a oxo: oxidación de Swern a una cetona utilizando cloruro de oxalilo, dimetil sulfóxido (DMSO) y una base orgánica tal como, por ejemplo, Et_3N ;

5 - hidroxilo a ciano: en primer lugar, conversión del grupo hidroxilo a $\text{CH}_3\text{-S(=O)}_2\text{-O-}$ mediante reacción con cloruro de mesilo en un disolvente adecuado tal como DCM, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo DIPEA; segunda conversión de $\text{CH}_3\text{-S(=O)}_2\text{-O-}$ al grupo ciano mediante reacción con, por ejemplo, NaCN en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMSO;

10 - hidroxilo a 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 fluorinación tal como tetrafluoroborato de (dietilamino)difluorosulfonio (XtalFluor-E®).

15 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 cromatográficamente utilizando una fase estacionaria quiral, tal como, por ejemplo, Chiralpak® AD (amilosa 3,5 dimetilfenil carbamato) o Chiralpak® AS, ambas adquiridas de Daicel Chemical Industries, Ltd, en Japón, o mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC, por sus siglas en inglés).

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

Farmacología

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

25 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 el cáncer, la depresión, neuroplasticidad (plasticidad sináptica y plasticidad no sináptica), y los trastornos de la memoria y el aprendizaje.

30 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 entre el grupo que consiste en glioblastoma, meduloblastoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, y cáncer colorectal.

35 En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención y las composiciones farmacéuticas de estos pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento de tumores cerebrales, en particular glioblastoma y meduloblastoma.

En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención y las composiciones farmacéuticas de estos pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, del cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario y cáncer colorectal.

40 Los ejemplos de otros cánceres que pueden tratarse (o inhibirse) incluyen, pero no de forma limitativa, un carcinoma, por ejemplo, un carcinoma de 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 microcítico y carcinomas de pulmón no microcíticos, cáncer de pulmón escamoso), esófago, cabeza y cuello, vesícula biliar, ovario, páncreas (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino),
45 estómago, cáncer gastrointestinal (conocido también como gástrico)(por ejemplo, tumores estromales gastrointestinales), cuello de útero, endometrio, tiroides, próstata o piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas o dermatofibrosarcoma protuberans); cáncer de pituitaria, un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de linfocitos B (por ejemplo, linfoma difuso de linfocitos B grandes), linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de
50 células pilosas o linfoma de Burkitt; un tumor hematopoyético de linaje mieloide, por ejemplo, leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), trastorno mieloproliferativo, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular de tiroides, un tumor de origen mesenquimal (por ejemplo, sarcoma de Ewing), por ejemplo, fibrosarcoma o rabdomiosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tal como glioblastoma multiforme) o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xerodermia

pigmentosa; keratocantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi. En particular, cáncer de pulmón de células escamosas, cáncer de mama, cáncer colorrectal, glioblastoma, astrocitomas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico, melanoma, cáncer de cabeza y de cuello, cáncer de tiroides, cáncer de útero, cáncer gástrico, cáncer hepatocelular, cáncer de cuello de útero, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer de endometrio, cáncer urotelial, cáncer de colon, rhabdomyosarcoma, cáncer de la glándula pituitaria.

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

Los compuestos de la invención y las composiciones de estos se pueden usar también en el tratamiento de enfermedades hematopoyéticas de proliferación celular anómala, ya sean premalignas o estables, tales como las enfermedades mieloproliferativas. Las enfermedades mieloproliferativas ("MPD") son un grupo de enfermedades de la médula ósea en la 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 citotóxicos naturales.

Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas, usos o métodos de la presente invención para tratar una enfermedad o afección que comprende el crecimiento celular anormal, la enfermedad o afección que comprende el crecimiento celular anormal es, en una realización, un cáncer.

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

Así pues, los compuestos de la presente invención pueden usarse como un "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador" o pueden proporcionarse combinados 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 usa 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 incluidos: 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 la 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 las 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 otros posibles mecanismos de acción diferentes para los radiosensibilizadores en el tratamiento de la enfermedad.

Muchos protocolos de tratamiento del cáncer en la actualidad emplean radiosensibilizadores junto con la 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), bromodesoxicitidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxurea, 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 cinc y sus análogos y derivados terapéuticamente eficaces.

Los radiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos diferentes incluidos, 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 quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin una 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 compuestos diferentes incluidos, 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 quimioterapéuticos 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, verapamil, son útiles combinados con agentes antineoplásicos para establecer la quimiosensibilidad en las células tumorales resistentes a los agentes quimioterapéuticos aceptados y para favorecer la eficacia de tales compuestos en neoplasias malignas sensibles al fármaco.
- 5 La invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y a las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos para su uso como un medicamento.
- 10 La invención también se refiere a los compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos para su uso en la inhibición de EF2K y opcionalmente también, para el uso en la inhibición de Vps34.
- Los compuestos de la presente invención pueden ser "agentes anticancerosos", englobando este término también "agentes contra el crecimiento de células tumorales" y "agentes antineoplásicos".
- 15 La invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos para su uso en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.
- La invención también se refiere a los compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, de dichas enfermedades.
- 20 La invención también se refiere a los compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de las enfermedades o afecciones mediadas por EF2K.
- La invención también se refiere a los compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de las enfermedades o afecciones mediadas por EF2K y opcionalmente Vps34.
- 25 La invención también se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I), sus solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables, para la producción de un medicamento.
- La invención también se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I), sus solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para la inhibición de EF2K y opcionalmente también para la inhibición de Vps34.
- 30 La invención también se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I), sus solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables para la producción de un medicamento para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, de cualquiera de las patologías mencionadas anteriormente la presente.
- La invención también se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I), sus solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables para la producción de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las patologías mencionadas anteriormente la presente.
- 35 Los compuestos de Fórmula (I), sus solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables se pueden administrar a mamíferos, preferentemente seres humanos, para el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente la presente.
- 40 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también en la optimización de la producción de proteínas industriales.
- En vista de la utilidad de los compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos se proporciona un método para tratar animales de sangre caliente, incluidos los seres humanos, que padezcan cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente, o un método para prevenir que los animales de sangre caliente, incluidos los seres humanos, padezcan cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.
- 45 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), sus solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables, a animales de sangre caliente, incluidos seres humanos.
- 50 Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrían 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, a la que también se denomina 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.

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 ingredientes conocidos y de los que se puede disponer fácilmente.

Los compuestos de la presente invención que pueden ser adecuados para tratar o prevenir el cáncer o afecciones relacionadas con el cáncer, se pueden administrar solos o combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia combinada incluye la administración de una única formulación farmacéutica que contenga un compuesto de Fórmula (I), uno de sus solvatos o una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como también la administración del compuesto de Fórmula (I), uno de sus solvatos o una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación farmacéutica independiente. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), uno de sus solvatos o una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y un agente terapéutico se pueden administrar al paciente juntos en una única composición posológica oral, tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones farmacéuticas 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), uno de sus solvatos o una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes 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), sus solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables, 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 farmacéutica 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 farmacéutica oral se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Dada su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda 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 comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Se pueden formular soluciones inyectables que contengan un compuesto de Fórmula (I), uno de sus solvatos o una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables en un aceite para una acción prolongada. Algunos aceites adecuados para estos fines son, por ejemplo, el aceite de maní, 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 preparados en forma sólida que deben convertirse, poco antes de su uso, en preparados 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, donde los aditivos 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.

- 5 Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a la uniformidad de la dosis y a la facilidad de administración. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociada con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de las formas farmacéuticas unitarias de este tipo son los comprimidos (que incluyen los comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, supositorios, suspensiones o soluciones inyectables y similares, y múltiples segregados de estos.

- 10 Para mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de Fórmula (I), sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos en las composiciones farmacéuticas, puede resultar conveniente emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, p. ej., 2-hidroxiopropil- 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.

- 15 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente entre un 0.05 y un 99% en peso, más preferentemente entre un 0.1 y un 70% en peso, aún más preferentemente entre un 0.1 y un 50% en peso del compuesto de Fórmula (I), uno de sus solvatos o una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y entre un 1 y un 99.95% en peso, más preferentemente entre un 30 a un 99.9% en peso, aún más preferentemente entre un 50 y un 99.9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

- 20 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.

- 25 Para el tratamiento de las afecciones anteriores, los compuestos de la invención se pueden emplear convenientemente combinados con uno o más 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;
- compuestos taxánicos, por ejemplo, paclitaxel, partículas con paclitaxel unido a proteínas (AbraxaneTM) o docetaxel;
- 35 - inhibidores de la topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecán, SN-38, topotecán, topotecán·HCl;
- 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;
- 40 - derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo, 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina·HCl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;
- agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucil, carmustina, tiotepa, mefalán (melfalán), lomustina, altretamina, busulfán, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente combinado con mesna, pipobromán, procarbazona, estreptozocina, temozolomida, uracilo;
- 45 - derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorrubicina, doxorubicina opcionalmente combinado con dexrazoxano, doxil, idarrubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina·HCl, valrubicina;
- moléculas que actúan sobre el receptor de IGF-1, por ejemplo, picropodofilina;
- derivados de tetracarcina, por ejemplo, tetracarcina A;
- glucocorticoides, por ejemplo, prednisona;
- 50 - anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicin, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;

- 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 aromatasas 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;
- inhibidores de la ADN-metiltransferasa, 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;
- agentes inductores de la apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gossipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- agentes de unión a la tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- 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, trichostatina A, vorinostat;
- 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 la metaloproteínasa de la matriz, por ejemplo, batimastat, marimastat, prinostat o metastat;
- 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 arsénico;
- 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;
- talidomida, lenalidomida;
- mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa;
- miméticos de BH3, por ejemplo, ABT-737;
- inhibidores de MEK, por ejemplo, PD98059, AZD6244, CI-1040;
- análogos del factor estimulante de colonias, por ejemplo, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o sus análogos (p. ej., darbepoyetina alfa); interleucina 11; oprelvekin; zoledronato, ácido zoledrónico; fentaniol; bisfosfonato; palifermin;

- un inhibidor del citocromo P450 17 α -hidroxilasa-17,20-liasa esteroide (CYP17), p. ej., abiraterona, acetato de abiraterona;
- inhibidores de la glicólisis, tales como la 2-desoxiglucosa;
- inhibidores de mTOR tales como rapamicinas y rapálogos e inhibidores de la cinasa mTOR;
- 5 - inhibidores de PI3K e inhibidores duales de mTOR/PI3K;
- inhibidores de la autofagia, tales como la cloroquina y la hidroxicloroquina;
- inhibidores de B-raf, por ejemplo, vemurafenib;
- fármacos antagonistas del receptor de andrógenos, por ejemplo, enzalutamida o ARN-509.

10 La presente invención se refiere también 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 un preparado combinado para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

15 El otro o los 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 logre un efecto conveniente o sinérgico. Se comprenderá que el método y orden de administración preferidos y las pautas y cantidades posológicas respectivas de cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y del compuesto de la presente invención que se están administrando, sus vías 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 posológicas utilizando métodos convencionales y teniendo en cuenta la información expuesta en la presente.

25 El experto en la técnica puede determinar la relación ponderal del compuesto de acuerdo con la presente invención respecto al otro o a los otros agentes anticancerosos cuando se administran como una combinación. Dicha relación, y la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del otro o los otros agentes anticancerosos utilizados, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección 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 el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán 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 prescriba los compuestos de la presente invención. Una relación ponderal particular entre el presente compuesto de Fórmula (I) y otro agente anticanceroso puede estar comprendida en el intervalo de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, aún más en particular de 1/3 a 3/1.

35 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.

40 El compuesto taxánico se administra convenientemente en una dosis de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/mm^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.

45 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.

50 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 , concretamente, para 5-UF en una

dosis de 200 a 500 mg/m², para la gemcitabina en una dosis de aproximadamente 800 a 1200 mg/m² y para la capecitabina de aproximadamente 1000 a 2500 mg/m² 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/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 120 a 200 mg/m², concretamente para la ciclofosfamida en una dosis de aproximadamente 100 a 500 mg/m², 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/m², y para la lomustina en una dosis de aproximadamente 100 a 150 mg/m² por ciclo de tratamiento.

El derivado de antraciclina antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo de 15 a 60 mg/m², concretamente para la doxorrubicina en una dosis de aproximadamente 40 a 75 mg/m², para la daunorrubicina en una dosis de aproximadamente 25 a 45 mg/m² y para la idarrubicina en una dosis de aproximadamente 10 a 15 mg/m² por período de tratamiento.

El agente antiestrogénico se administra convenientemente 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 convenientemente 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 convenientemente por vía oral en una dosis 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 convenientemente por vía oral en una dosis de aproximadamente 1 mg una vez al día. El droloxifeno se administra convenientemente por vía oral en una dosis de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra convenientemente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra convenientemente por vía oral en una dosis de aproximadamente 25 mg una vez al día.

Los anticuerpos se administran convenientemente en una dosis de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, o según se sepa en la técnica, si es diferente. El trastuzumab se administra convenientemente en una dosis de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, concretamente de 2 a 4 mg/m² 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 o 28 días.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. En el caso donde 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.

Cuando se indica un intermedio como 'sal de HCl' o 'sal de TFA', esto significa que no se ha determinado el número de equivalente de HCl o TFA.

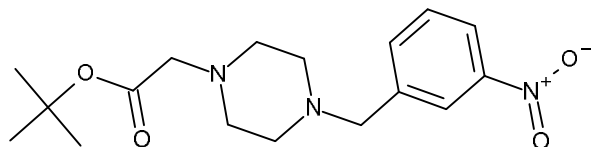
Ejemplos

A partir de ahora en el presente documento, el término "NaH" significa hidruro de sodio (60% en aceite mineral); "DCM" significa diclorometano; "q.s." significa cantidad adecuada; "Int." significa intermedio; "Co." significa compuesto; "DCE" significa 1,2-dicloroetano; "DIPE" significa diisopropil éter, "Boc" significa *tert*-butoxicarbonilo; "ACN" significa acetonitrilo; "BDS" significa sílice desactivada básica; "NMP" significa 1-metil-2-pirrolidinona; "DMA" significa *N,N*-dimetilacetamida; "MeOH" significa metanol; "LC" significa cromatografía líquida; "LCMS" significa Cromatografía líquida/Espectrometría de masas; "HATU" significa hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-ilo; "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento; "BINAP" significa [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] (racémica); "TFA" significa ácido trifluoroacético; "p.f." significa punto de fusión; "N₂" significa nitrógeno; "RP" fase inversa; "min" significa minuto(s); "h" significa hora(s); "EtOAc" significa acetato de etilo; "Et₃N" significa trietilamina; "PE" significa éter de petróleo; "EtOH" significa etanol; "THF" significa tetrahidrofurano; "Celite[®]" significa tierra de diatomeas; "DMF" significa *N,N*-dimetil formamida; "DMSO" significa dimetil sulfóxido; "iPrOH" significa 2-propanol; "iPrNH₂" significa isopropilamina; "SFC" significa Cromatografía de fluidos supercríticos; "DIPEA" significa *N,N*-diisopropiletilamina; "HBTU" significa hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazol-1-ilo; "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(dibencilidenoacetona)dipaladio; "Et" significa etilo; "Me" significa metilo; "PdCl₂(dppf)-DCM" significa [1,1'-bis(difenilfosfina-κP)ferroceno]dicloropaldio-diclorometano (1:1); y "TLC" significa cromatografía en capa fina.

A. Preparación de los intermedios

Ejemplo A1

a) Preparación del Int. 1

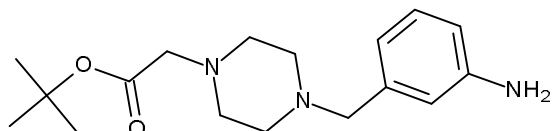


Se llevó a cabo el protocolo de síntesis dos veces sobre las mismas cantidades de 1-(3-nitrobenzyl)piperazina (20 g; 84,74 mmol).

- 5 Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral), (8.7 g, 216.94 mmol) en porciones a una solución agitada de 1-(3-nitrobenzyl)piperazina (40 g; 180.784 mmol) en DMF (190 ml) a temperatura ambiente. 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. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadieron agua y EtOAc y se separaron las fases. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El sólido se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular, 20-45 µm, 1000 g, DAVISIL). Fase móvil (60% de Heptano, 3% de MeOH, 37% de EtOAc). Las
- 10 fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento total: 44.5 g de Int. 1 (73 %).

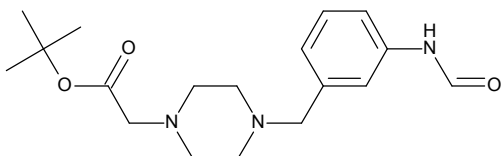
b) Preparación del Int. 2



Se llevó a cabo el protocolo de síntesis dos veces sobre las mismas cantidades del Int. 1 (9 g; 26.833 mmol).

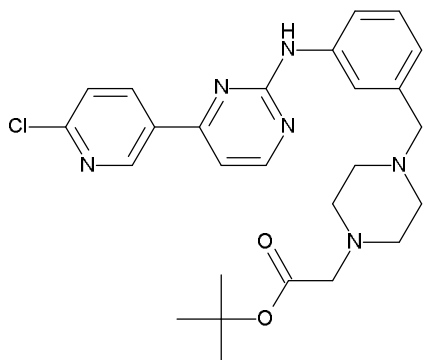
- 15 Una mezcla del Int. 1 (18 g; 53.667 mmol) en MeOH (650 ml) se hidrogenó en una atmósfera de H₂ gaseoso a presión atmosférica a temperatura ambiente en presencia de níquel de Raney (19 g; 322.819 mmol) como un catalizador. El catalizador se eliminó por filtración sobre un lecho de Celite® y se evaporó el filtrado. Rendimiento total de 15.3 g del Int. 2 (93 %).

c) Preparación del Int. 3



- 20 Se añadió formiato de fenilo (12.1 ml, 110.667 mmol) a una solución del Int. 2 (16.9 g, 55.334 mmol) en DCM (7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Posteriormente, se evaporó el disolvente para dar 30.5 g de un aceite de color marrón. El aceite se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 µm 300 g MERCK). Fase móvil (40% de heptano, 10% de MeOH, 50% de EtOAc). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 14.9 g de Int. 3 (81 %).
- 25

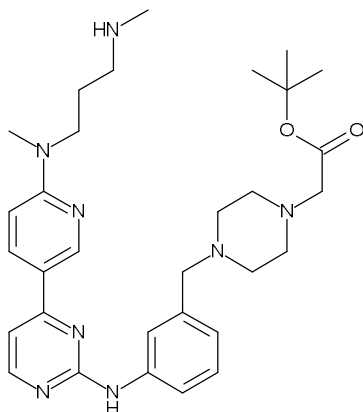
d) Preparación del Int. 4



5

Se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral) (1.327 g, 33.176 mmol) a una solución agitada del Int. 3 (3.687 g, 11.059 mmol) en DMF (200 ml) en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 2-cloro-4-(6-cloro-3-piridinilo)-pirimidina (documento WO 2009112439) (2.5 g, 11.059 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a continuación durante 18 h a temperatura ambiente. Posteriormente se añadieron 5 ml de ácido acético glacial y la reacción se inactivó rápidamente mediante la adición de agua. El producto se extrajo 3 veces con EtOAc. La capas orgánicas combinadas se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 7.21 g de Int. 4 (92 %).

e) Preparación del Int. 10

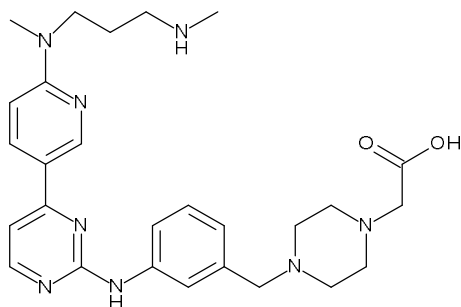


10

15

Una mezcla del Int. 4 (2 g, 2.828 mmol) y N¹,N³-dimetil-1,3-propanodiamina (3.568 ml, 28.281 mmol) se agitó a 125 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, y se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃, a continuación se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el filtrado. El filtrado se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía sobre una columna de SiO₂, tipo Grace Reveleris SRC, 80 g, Si 40, en un sistema de purificación Spot II Ultimate de Armen utilizando DCM y MeOH como eluyentes en un gradiente, comenzando con un 100% de DCM y acabando con un 5% de MeOH y un 95% de DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1.63 g de Int. 10 (99.7 %).

f) Preparación del Int. 11

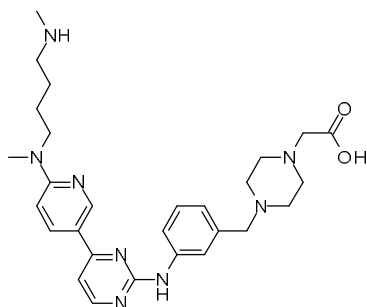


Sal de HCl

Se añadió HCl (4 M en dioxano) (5,4 ml, 21.62 mmol) a una solución agitada del Int. 10 (1.25 g, 2.162 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Se formó un precipitado de color amarillo. El disolvente se evaporó para obtener 1.8 g del Int. 11.

f-2) Preparación del Int. 59

- 5 Se hizo reaccionar el Intermedio 4 con *N*¹,*N*⁴-dimetil-1,4-butanodiamina de acuerdo con protocolos de síntesis análogos como se describe sucesivamente para el Int. 10 (A1.e) y el Int. 11 (A1.f), para obtener el Int. 59, que se utiliza en la síntesis del compuesto 20:

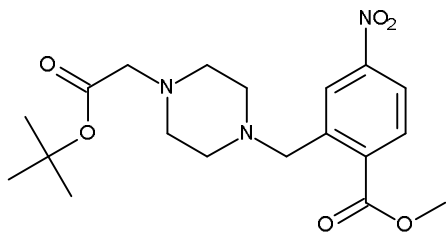


- 10 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 59:

Sal de HCl Int. 62 (procedente del Int. 4 y de 1,3-diamino-2-hidroxopropano; utilizado para Co. 23)	Sal de HCl Int. 61 (procedente del Int. 4 y de N-isopropil-1,3-propanodiamina; utilizado para Co. 22)
Sal de HCl Int. 60 (procedente del Int. 4 y de N-isopropil-1,2-diaminoetano; utilizado para Co. 21)	

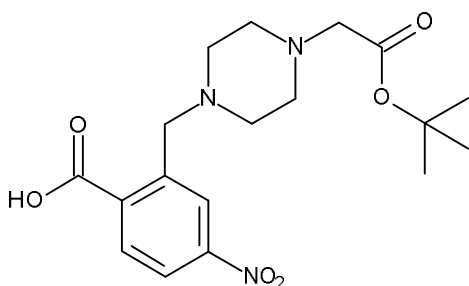
Ejemplo A2

a) Preparación del Int. 5



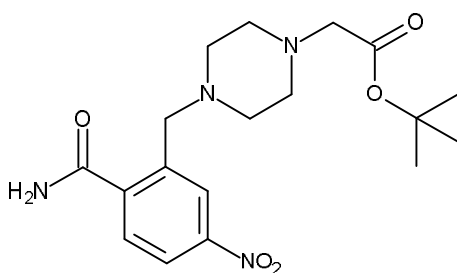
- 5 Se agitó una solución del éster metílico del ácido 2-bromometil-4-nitrobenzoico (110 g, 401 mmol), terc-butyl éster del ácido piperazina-1-acético (81 g, 405 mmol) y K_2CO_3 (q.s.) in ACN (1000 ml) durante 6 h a 50 °C. El precipitado se eliminó mediante filtración y se retiró el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: PE/EtOAc de 10/1 a 1/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 130 g de Int. 5 (93 %).

b) Preparación del Int. 6



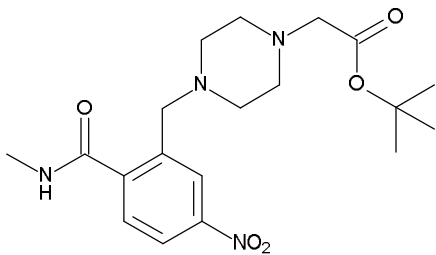
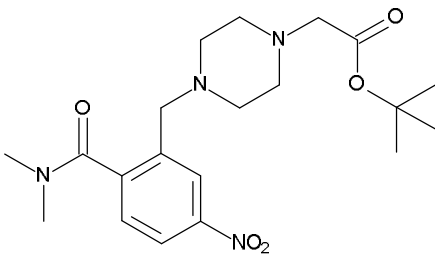
- 10 Una solución del Int. 5 (91 g, 231.3 mmol) y LiOH (1 mol/l en agua; 693.9 ml, 693.9 mmol) in THF (700 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El pH de la reacción se ajustó hasta pH 4-5 mediante la adición de HCl 2 N. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró para dar 70 g del Int. 6 (80 %).

c) Preparación del Int. 7

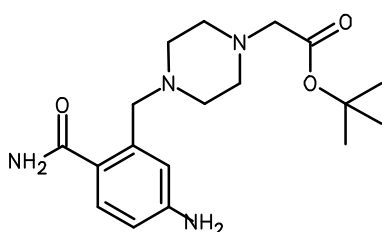


- 15 Una solución del Int. 6 (33 g, 87 mmol), clorhidrato de amonio (6.52 g, 121.8 mmol), 1-hidrox-1H-benzotriazol hidrato (14.11 g, 104.4 mmol), 3-etil-1-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida .HCl (20.01 g, 104.4 mmol) y Et_3N (35.21 g, 348 mmol) en DMF (250 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a vacío, se añadió agua al residuo y esta mezcla acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 18.8 g de Int. 7 (57 %).

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 7:

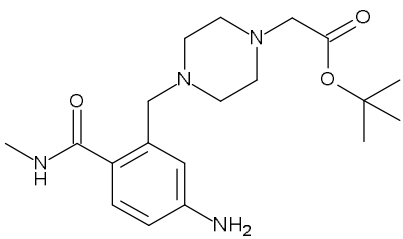
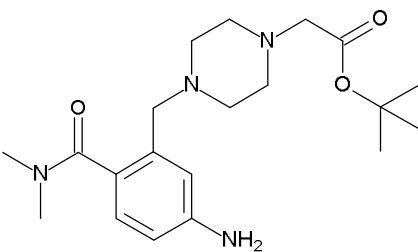
 Int. 39 (comenzando desde el Int. 6 y el clorhidrato de metilamina)	 Int. 50 (comenzando desde el Int. 6 y el clorhidrato de dimetilamina)
--	---

d) Preparación del Int. 8

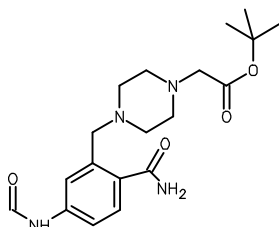


- 5 Se añadió Pt/C (5 %)(1 g, 5.1 mmol) como un catalizador a una solución del Int. 7 (18.8 g, 49.7 mmol) en EtOH (350 ml) y la suspensión resultante se hidrogenó en una atmósfera de hidrógeno durante 15 h a 40 °C. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. Rendimiento: 16.0 g de Int. 8 (92 %).

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 8:

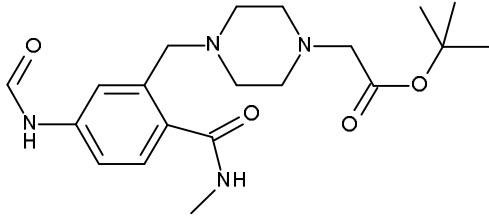
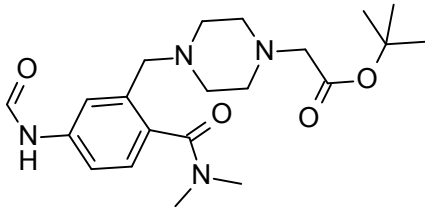
 Int. 40 (comenzando desde el Int. 39)	 Int. 51 (comenzando desde el Int. 50)
--	---

10 e) Preparación del Int. 9



Se añadió formiato de fenilo (5.748 ml, 51.658 mmol) a una solución del Int. 8 (4.5 g, 12.915 mmol) en DCM (62 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. El precipitado se retiró mediante filtración y se secó. Rendimiento: 3.3 g de Int. 9 (68 %).

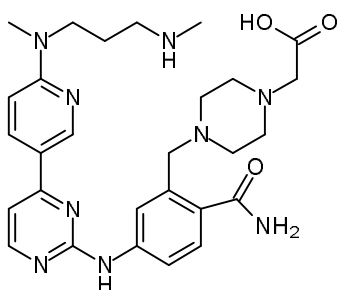
- 15 Los intermedios en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 9:

 Int. 41 (comenzando desde el Int. 40)	 Int. 52 (comenzando desde el Int. 51)
--	---

f) Preparación del Int. 38

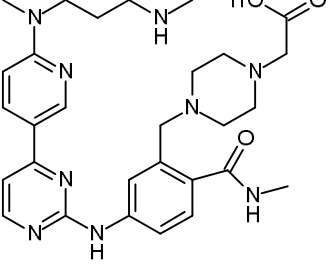
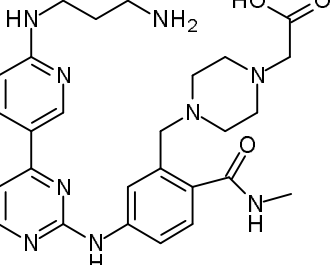
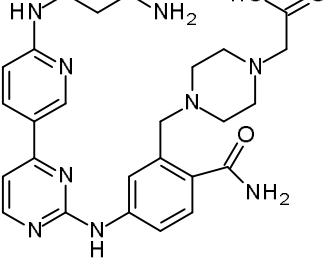
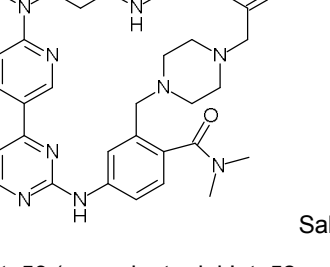
Se hizo reaccionar además el Intermedio 9 de acuerdo con los protocolos de síntesis análogos como se describe sucesivamente para el Int. 4 (A1.d), el Int. 10 (A1.e) y el Int. 11 (A1.f), para obtener el Int. 38, que se usó para la síntesis del compuesto 10:

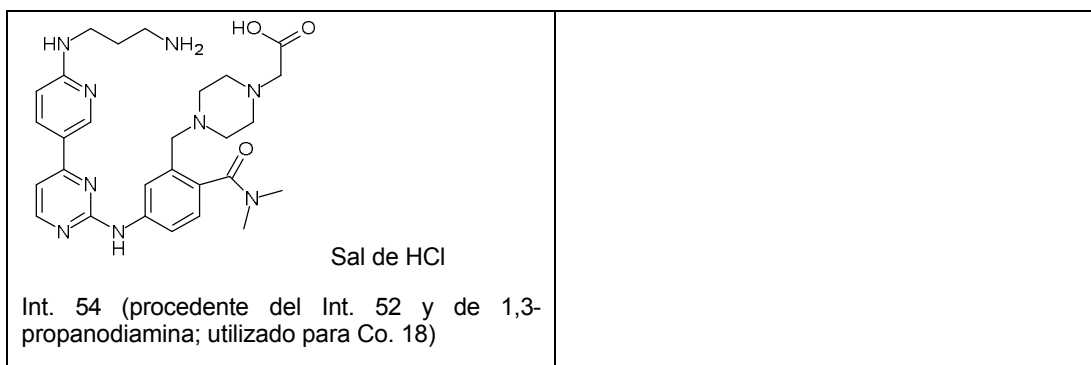
5



Sal de HCl

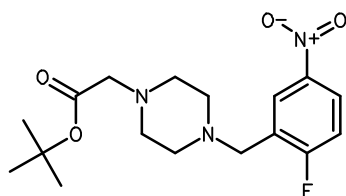
Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 38:

 Sal de HCl Int. 42 (procedente del Int. 41 y de <i>N</i>¹,<i>N</i>³-dimetil-1,3-propanodiamina; utilizado para Co. 12)	 Sal de HCl Int. 43 (procedente del Int. 41 y de 1,3-propanodiamina; utilizado para Co. 13)
 Sal de HCl Int. 48 (procedente del Int. 9 y de 1,3-propanodiamina; utilizado para Co. 15)	 Sal de HCl Int. 53 (procedente del Int. 52 y de <i>N</i>¹,<i>N</i>³-dimetil-1,3-propanodiamina; utilizado para Co. 17)



Ejemplo A3

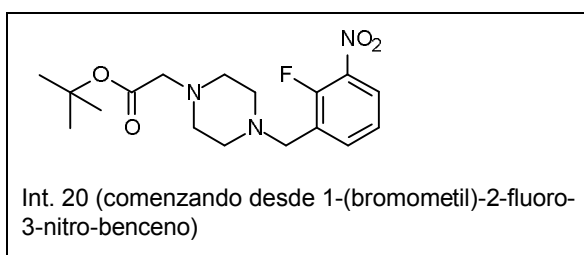
a-1) Preparación del Int. 12



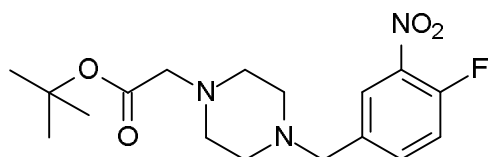
- 5 Se añadió terc-butil éster del ácido piperazina-1-acético (25.67 g, 128 mmol) a una suspensión de 3-bromometil-4-fluoronitrobenzo (Journal of Medicinal Chemistry (1994), 37(9), 1362-70) (30 g, 128 mmol) y K_2CO_3 (35.3 g, 256 mmol) en CH_3CN (400 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se filtró.

- 10 El disolvente orgánico se evaporó *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc 8/1 a EtOAc). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 28 g del Int. 12 (62 % de rendimiento).

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 12:

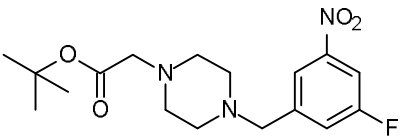
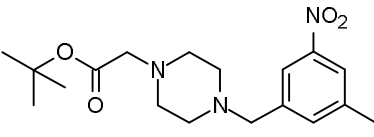
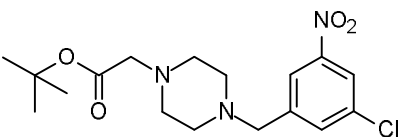
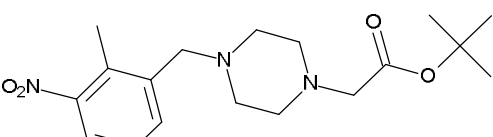


a-2) Preparación del Int. 16

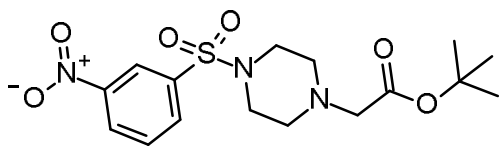


- 15 Se añadió ácido acético (29.8 g, 400 mmol) a una solución de 3-nitro-4-fluorobenzaldehído (49 g, 290 mmol) y terc-butil éster del ácido piperazina-1-acético (66.3 g, 331 mmol) en DCM (400 ml) y la mezcla se agitó durante 60 minutos. A continuación se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (77 g, 364 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió agua a la mezcla (200 ml) y la mezcla bifásica resultante se extrajo dos veces con DCM (200 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc 40/1 a 10/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 45 g de Int. 16 (44 %).
- 20

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 16:

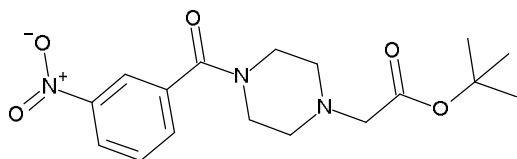
 Int. 24 (comenzando desde 3-fluoro-5-nitrobenzaldehído)	 Int. 29 (Comenzando desde el 3-metil-5-nitrobenzaldehído)
 Int. 34 (comenzando desde el 3-cloro-5-nitrobenzaldehído)	 Int. 55 (comenzando desde el 2-metil-5-nitrobenzaldehído)

a-3) Preparación del Int. 68



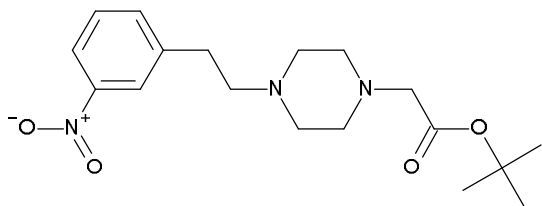
Una solución de cloruro de 3-nitrobenzenosulfonilo (5 g, 22.561 mmol) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de Et₃N (10.035 ml, 72.195 mmol) y terc-butil éster del ácido piperazina-1-acético (22.561 mmol) en DCM (80 ml). Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó rápidamente mediante la adición de agua y se extrajo la mezcla acuosa dos veces con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 10.08 g de Int. 68.

a-4) Preparación del Int. 72



Una solución de cloruro de 3-nitrobenzoilo (11.03 g, 59.44 mmol) en DCM (100 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de terc-butil éster del ácido piperazina-1-acético (12.297 ml, 59.44 mmol) y DIPEA (11.267 ml, 65.384 mmol) en DCM (300 ml) a temperatura ambiente. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó rápidamente mediante la adición de agua. La mezcla se diluyó con DCM y a continuación se agitó vigorosamente. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y los disolventes del filtrado se evaporaron. Rendimiento: 21.86 g de Int. 72 (100 %).

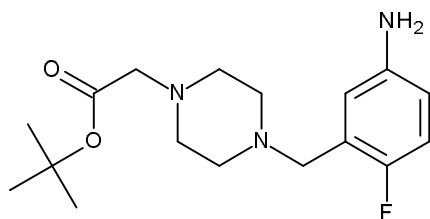
a-5) Preparación del Int. 76



5

Una solución de 1-(2-bromoetil)-3-nitrobenceno (8.4 g, 36.512 mmol), terc-butil éster del ácido piperazina-1-acético (8043.937 mg, 40.163 mmol) y DIPEA (6.921 ml, 40.163 mmol) en DMA (73 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. Tras enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente 98/2 de DCM/MeOH). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 10.5 g de Int. 76 (82 %).

b-1) Preparación del Int. 13

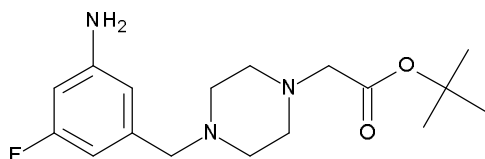


10 Se disolvió el intermedio 12 (28 mg, 79.2 mmol) en una mezcla de THF (40 ml), H₂O (40 ml) y MeOH (80 ml). Se añadieron Fe (44.2 g, 792 mmol) y NH₄Cl (42.3 g, 792 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 h. Tras enfriar, la mezcla se filtró. Se añadieron salmuera y DCM al filtrado. La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, y se evaporó a sequedad. Rendimiento: 24.3 g de Int. 13 (95 %).

15 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 13:

Int. 17 (comenzando desde el Int. 16)	Int. 35 (comenzando desde el Int. 34)
Int. 21 (comenzando desde el Int. 20)	

b-2) Preparación del Int. 25

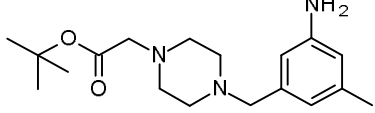
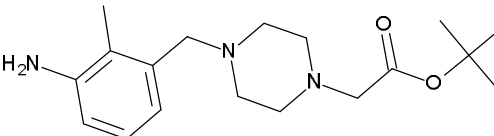
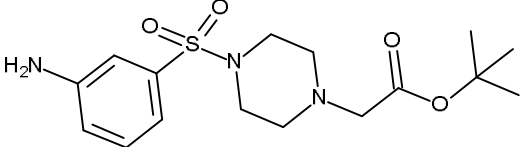
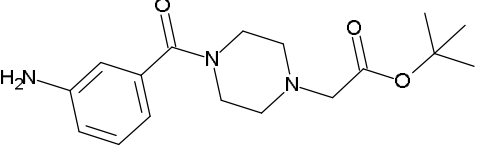
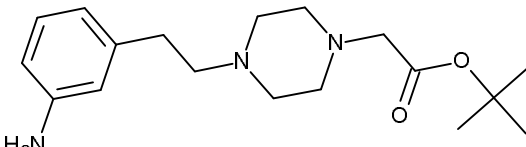


20

Una suspensión del Int. 24 (12 g, 33.95 mmol) y Pt/C al 5 % (1.5 g) como catalizador en EtOH (300 ml) se hidrogenó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ gaseoso. La suspensión se filtró a presión reducida. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice

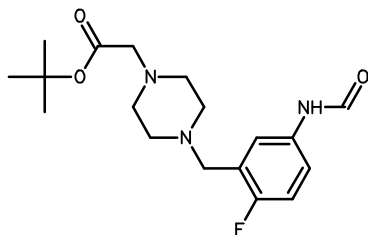
(eluyente en gradiente: PE/EtOAc de 2/1 a 1/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 7.2 g de Int. 25 (65.6 %).

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 25:

 Int. 30 (comenzando desde el Int. 29)	 Int. 56 (comenzando desde el Int. 55)*
 Int. 69 (comenzando desde el Int. 68)	 Int. 73 (comenzando desde el Int. 72)
 Int. 77 (comenzando desde el Int. 76)	

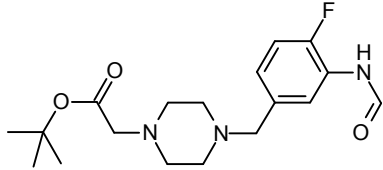
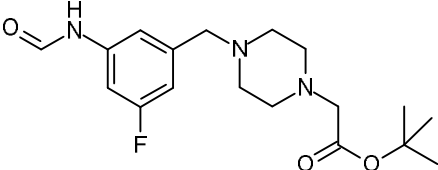
- 5 * Para la síntesis del Int. 56, se usó Pd/C al 10 % en MeOH en atmósfera de H₂ a 40 psi (276 kPa) de presión durante 5 h, tras lo cual, la mezcla se filtró sobre Celite®. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc 1/1).

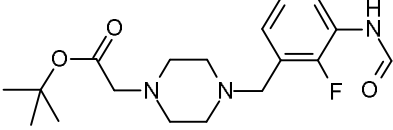
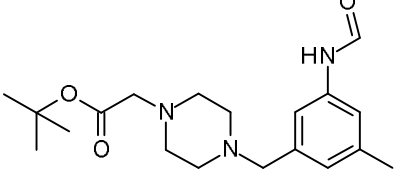
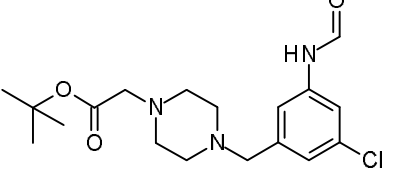
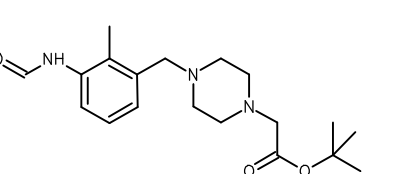
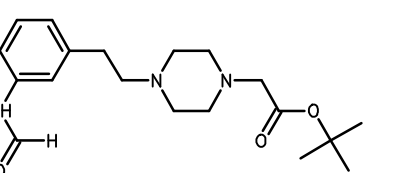
c-1) Preparación del Int. 14



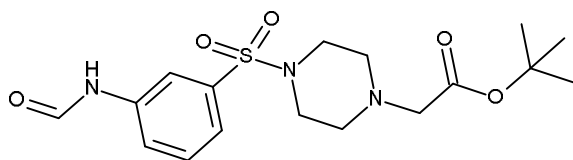
- 10 Se añadió formiato de fenilo (13.24 ml, 108.45 mmol) a una solución del Int. 13 (23.4 g, 72.3 mmol) en DCM (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc 8/1 a EtOAc). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 17 g del Int. 14 (67 % de rendimiento).

- 15 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 14:

 Int. 18 (comenzando desde el Int. 17)	 Int. 26 (comenzando desde el Int. 15)
--	---

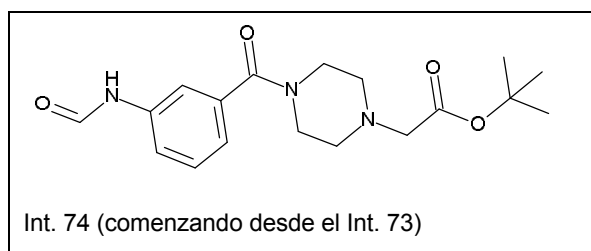
 Int. 22 (comenzando desde el Int. 21)	 Int. 31 (comenzando desde el Int. 30)
 Int. 36 (comenzando desde el Int. 35)	 Int. 57 (comenzando desde el Int. 56)
 Int. 78 (comenzando desde el Int. 77)	

c-2) Preparación del Int. 70



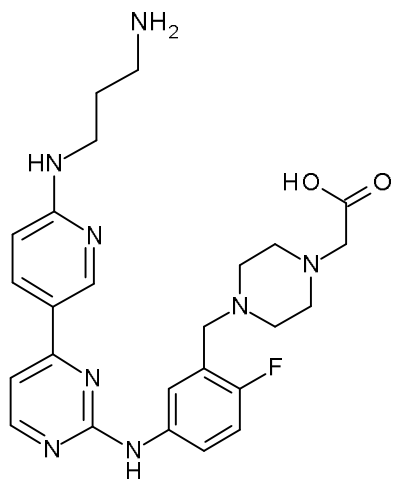
- 5 Se añadió formiato de fenilo (2.098 ml, 19.239 mmol) gota a gota a una mezcla en agitación del Int. 69 (4.85 g, 12.826 mmol) en DCM (100 ml) a temperatura ambiente. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se inactivó rápidamente mediante la adición de agua. La mezcla se diluyó con DCM y a continuación se agitó vigorosamente. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó el filtrado. El residuo se disolvió en DCM y se purificó sobre una columna de SiO_2 , tipo Grace Reveleris SRC, 80 g, Si 40, en un sistema de purificación Spot II Ultimate de Armen utilizando DCM y MeOH como eluyentes en un gradiente, comenzando con un 100% de DCM y acabando con un 5% de MeOH y un 95% de DCM. Se combinaron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 3.78 g de Int. 70 (76 %).

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 70:



d) Preparación del Int. 15

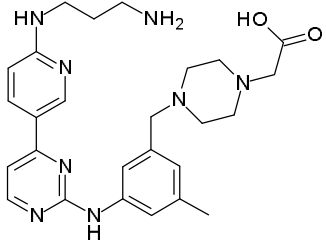
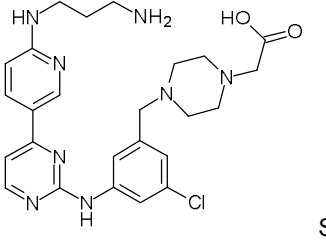
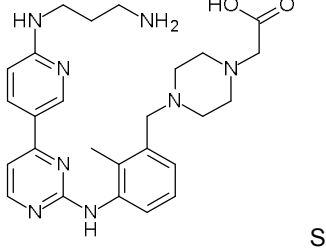
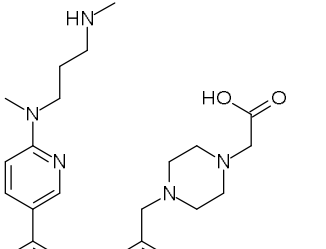
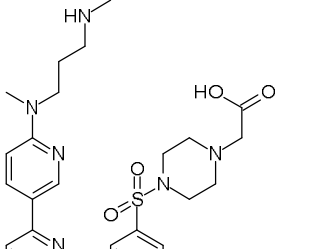
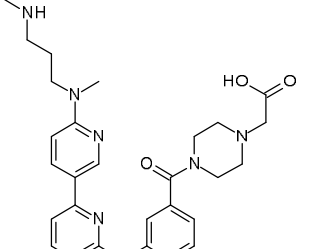
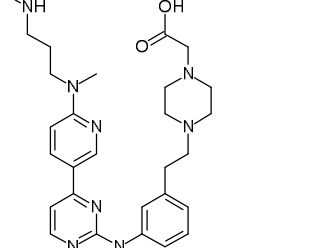
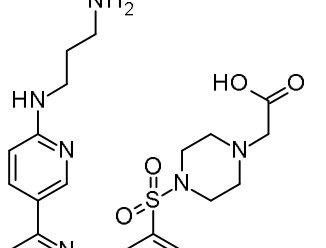
Se hizo reaccionar además el Intermedio 14 de acuerdo con los protocolos de síntesis análogos como se describe sucesivamente para el Int. 4 (A1.d), el Int. 10 (A1.e) y el Int. 11 (A1.f), para obtener el Int. 15, que se usó para la síntesis del compuesto 2:

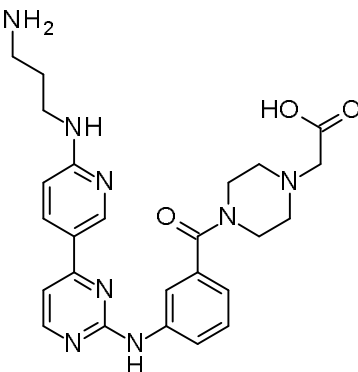
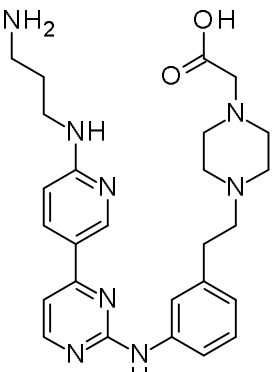


Sal de HCl

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 15:

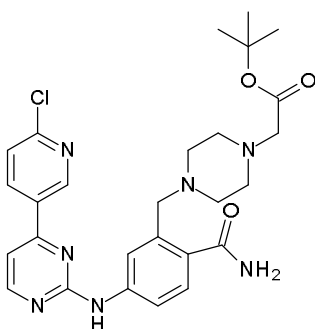
Sal de HCl Int. 19 (procedente del Int. 18 y de 1,3-propanodiamina; utilizado para Co. 3)	Sal de HCl Int. 23 (procedente del Int. 22 y de 1,3-propanodiamina; utilizado para Co. 4)
Sal de HCl Int. 27 (procedente del Int. 26 y de 1,3-propanodiamina; utilizado para Co. 5)	Sal de HCl Int. 28 (procedente del Int. 26 y de N¹,N³-dimetil-1,3-propanodiamina; utilizado para Co. 6)

 Sal de HCl Int. 32 (procedente del Int. 31 y de 1,3-propanodiamina; utilizado para Co. 7 y 7a)	 Sal de HCl Int. 37 (procedente del Int. 36 y de 1,3-propanodiamina; utilizado para Co. 9 y 9a)
 Sal de HCl Int. 58 (procedente del Int. 57 y de 1,3-propanodiamina; utilizado para Co. 19)	 Sal de HCl Int. 33 (procedente del Int. 31 y de N¹,N³-dimetil-1,3-propanodiamina; utilizado para Co. 8 y 8a)
 Sal de HCl Int. 71 (procedente del Int. 70 y de N¹,N³-dimetil-1,3-propanodiamina; utilizado para Co. 27)	 Sal de HCl Int. 75 (procedente del Int. 74 y de N¹,N³-dimetil-1,3-propanodiamina; utilizado para Co. 28)
 Sal de HCl Int. 79 (procedente del Int. 78 y de N¹,N³-dimetil-1,3-propanodiamina; utilizado para Co. 29)	 Sal de HCl Int. 339 (procedente del Int. 70 y de 1,3-propanodiamina; utilizado para Co. 116)

 Sal de HCl Int. 340 (procedente del Int. 75 y de 1,3-propanodiamina; utilizado para Co. 117)	 Sal de HCl Int. 341 (procedente del Int. 78 y de 1,3-propanodiamina; utilizado para Co. 118)
--	---

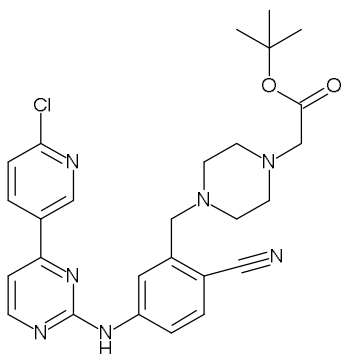
Ejemplo A4

a) Preparación del Int. 44



- 5 Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral), (1.052 g, 26.298 mmol) en porciones a una solución agitada del Int. 9 (3.3 g; 8.766 mmol) en DMF (117 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó 20 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió 2-cloro-4-(6-cloro-3-piridinil)-pirimidina (1.982 g, 8.766 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. La fase acuosa se agitó durante 1 h a
- 10 temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración y se disolvió con EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en ACN (60 ml). El precipitado se retiró mediante filtración y se secó. Rendimiento: 3.43 g del Int. 44 (72 %).

b) Preparación del Int. 45

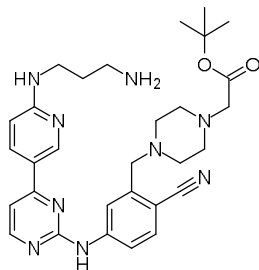


Sal de TFA

- 15 Se añadió anhídrido trifluoroacético (1.671 ml, 7.955 mmol) gota a gota a una solución del Int. 44 (2.14 g, 3.977 mmol) and Et₃N (1.106 ml, 7.955 mmol) en DCM (24 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 1 h a

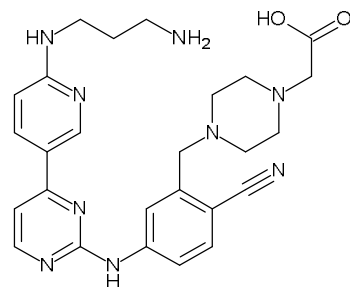
temperatura ambiente. La solución se concentró hasta 1/10 de volumen. Tras reposar durante la noche a temperatura ambiente, el precipitado se retiró mediante filtración y se secó. Rendimiento: 2.3 g del Int. 45.

c) Preparación del Int. 46



- 5 Una mezcla del Int. 45 (500 mg) y de 1,3-diaminopropano (1.126 ml, 13.368 mmol) se agitó a 80 °C durante 4 h. Posteriormente, se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se decantó la fase acuosa. El residuo se agitó en DIPE a temperatura ambiente durante 1 h. Se decantó la fase de DIPE. El residuo se secó al vacío. Rendimiento: 330 mg del Int. 46.

d) Preparación del Int. 47

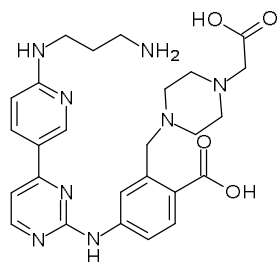


10 Sal de TFA

Una solución del Int. 46 (330 mg, 0.592 mmol) en una mezcla de anhídrido trifluoroacético (10 ml) y DCM (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se evaporó simultáneamente con tolueno hasta sequedad. Rendimiento: 330 mg del Int. 47 (utilizado para la síntesis del compuesto 14).

15 **Ejemplo A5**

a) Preparación del Int. 49

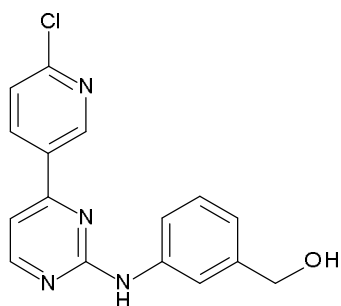


Sal de HCl

- 20 El compuesto 15 (380 mg, 0.409 mmol) se agitó en HCl (4 M en 1,4-dioxano) (8.929 ml, 35.716 mmol) a 60 °C durante 32 h. Se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) (4 ml) a la solución. La solución se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se evaporó simultáneamente con tolueno (2x50 ml). El residuo (bruto Int. 49) se usó como tal en la siguiente etapa de reacción (la síntesis del compuesto 16).

Ejemplo A6

a) Preparación del Int. 80

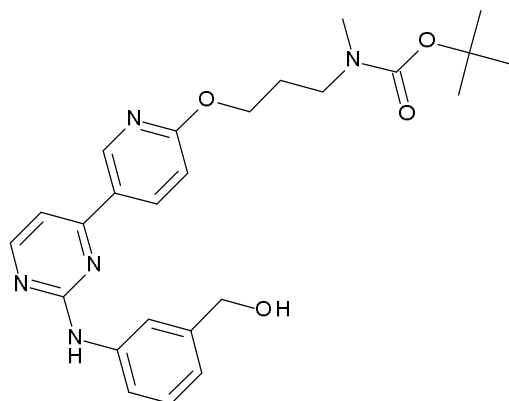


Una mezcla de 2-cloro-4-(6-cloro-3-piridinil)-pirimidina (documento WO 2009112439) (3 g, 13.271 mmol) y alcohol 3-aminobencílico (1.63 g, 13.271 mmol) en n-butanol (16.8 ml) se calentó en un reactor microondas a 180 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se capturó en MeOH, se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de K₂CO₃ al 10 %. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó dando como resultado 13.27 g de una espuma de color naranja. La reacción se repitió 3 veces. Los residuos combinados se purificaron mediante LC preparativa sobre SiOH irregular de 20-45 µm 1000 g de DAVISIL utilizando NH₄OH, DCM, MeOH 0.1/97/3 como un eluyente. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 5.7 g de Int. 80 (45.77 %).

- 10 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 80:

Int. 342 (procedente de 5-amino-2-(fenilmetoxi)-bencenometanol)	Int. 343 (procedente de 5-amino-2-cloro-bencenometanol)
--	--

b-1) Preparación del Int. 81

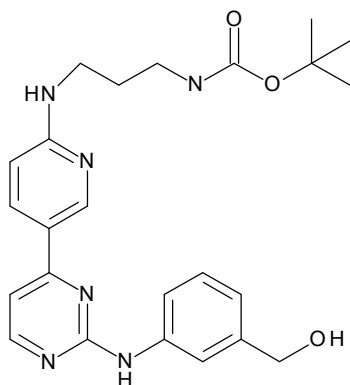


- 15 Se ejecutó la reacción dos veces sobre las cantidades descritas a continuación.

Una suspensión del Int. 80 (0.5 g, 1.6 mmol) y 3-(N-terc-butoxicarbonilo-N-metilamino)propanol (1.5 g, 8 mmol) en terc-butoxido de potasio 1 M en 2-metil-2-propanol (14 ml, 14 mmol) se agitó a 110 °C durante 5 minutos en un

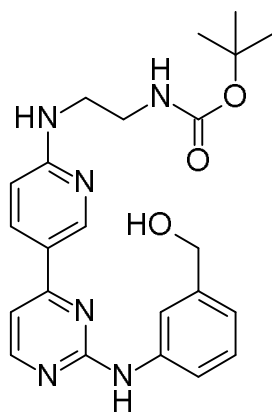
- 5 microondas (Biotage) en un tubo precintado, monomodo, 400 W. La mezcla de reacción se vertió en agua. El precipitado se vertió sobre Celite® y se lavó con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre MgSO₄ se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa sobre SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g, (Merck). Fase móvil NH₄OH, DCM, MeOH 0.1/97/3). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante LC preparativa (2-etilpiridina 6 µm 150 x 21.2 mm); fase móvil (iPrNH₂, CO₂, MeOH 0.3/75/25). Rendimiento: 332 g del Int. 81 (22 %).

b-2) Preparación del Int. 85



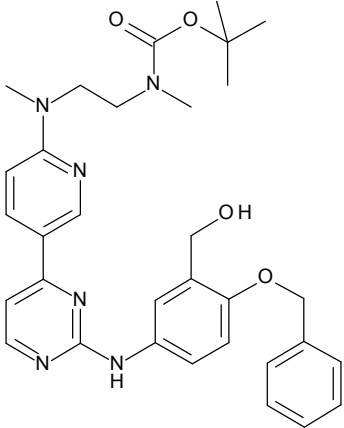
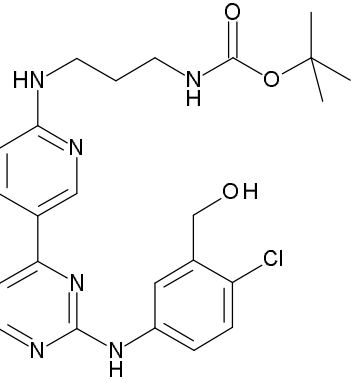
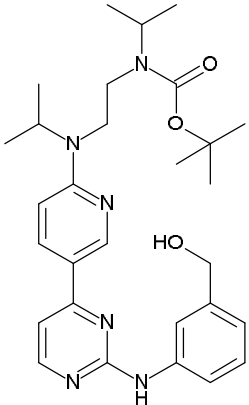
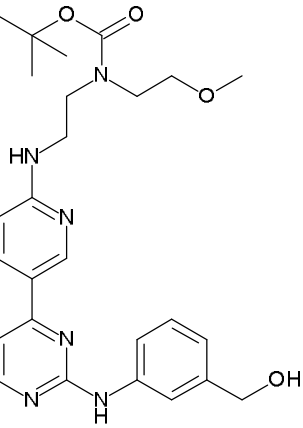
- 10 Una mezcla del Int. 80 (30 g, 96 mmol), 1,1-dimetil éster del ácido *N*-(3-aminopropil)-carbámico (84 g, 480 mmol) y NMP (120 ml) se agitó durante 15 h a 80 °C. Posteriormente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc) desde 20/1 a 1/2). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 17 g de Int. 85 (39 %).

b-3) Preparación del Int. 344

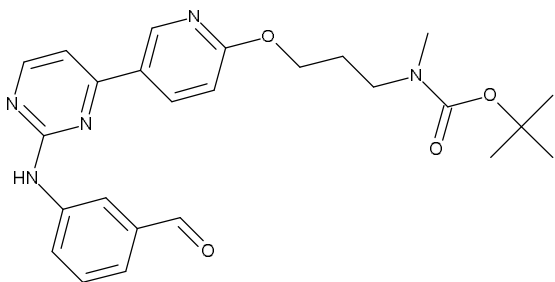


- 15 Una mezcla del Int. 80 (1 g; 3.2 mmol) en etilendiamina (2 ml) se agitó a 150 °C durante 3 h. la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se extrajo la fase acuosa con una mezcla de DCM/MeOH 9/1. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se capturó en DCM (75 ml) y se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (973 mg; 4.46 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ y agua. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo bruto (que contenía el Int. 344) se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.
- 20

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 344:

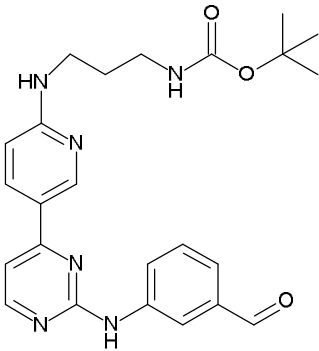
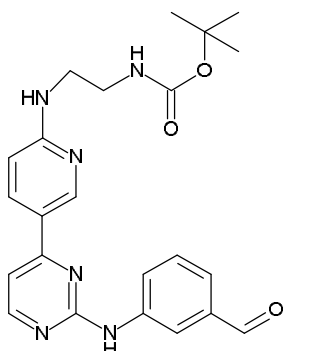
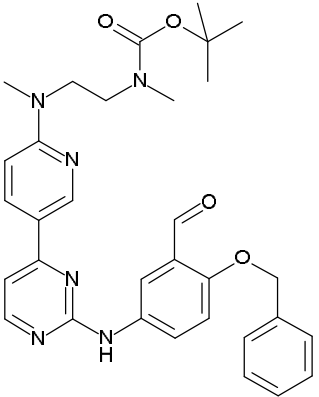
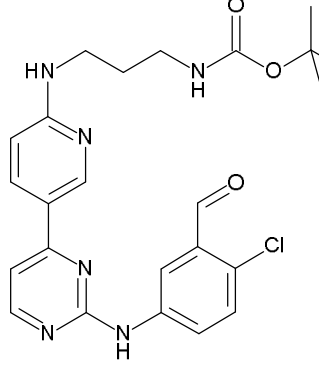
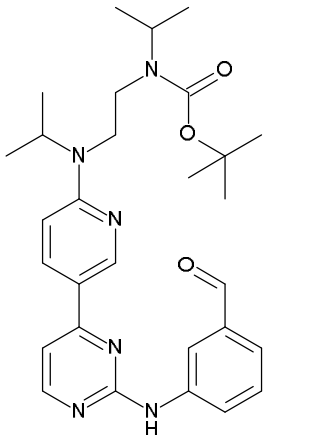
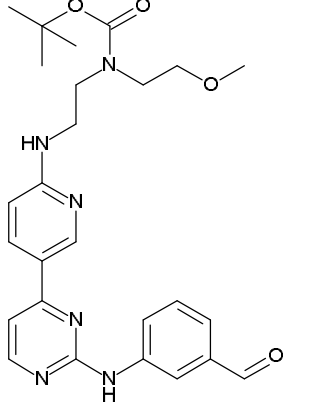
 Int. 345 (procedente del Int. 342 y de <i>N</i>¹,<i>N</i>²-dimetil-1,2-propanodiamina)	 Int. 346 (procedente del Int. 343 y de 1,3-propanodiamina)
 Int. 347 (procedente del Int. 80 y de <i>N</i>¹,<i>N</i>²-dimetil-1,2-propanodiamina)	 Int. 349 (procedente del Int. 80 y de <i>N</i>¹-(2-metoxietil)-1,2-etanodiamina)

c) Preparación del Int. 82

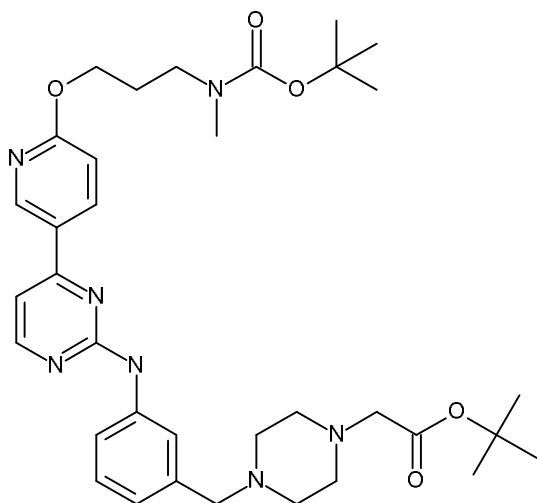


5 Se añadió dióxido de manganeso (3.4 g, 40.204 mmol) a una solución del Int. 81 (340 mg, 0.73 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® que se lavó posteriormente con DCM (3x). El filtrado se evaporó. Rendimiento: 209 g del Int. 82 (62 %).

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo al que se usó para el Int. 82:

 Int. 86 (procedente del Int. 85)	 Int. 350 (procedente del Int. 344)
 Int. 351 (procedente del Int. 345)	 Int. 352 (procedente del Int. 346)
 Int. 353 (procedente del Int. 347)	 Int. 355 (procedente del Int. 349)

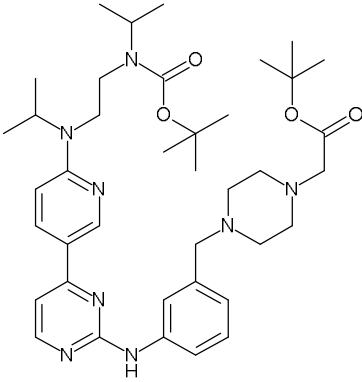
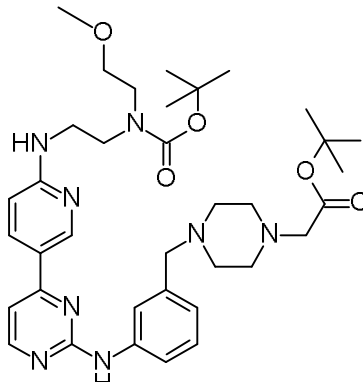
d) Preparación del Int. 83



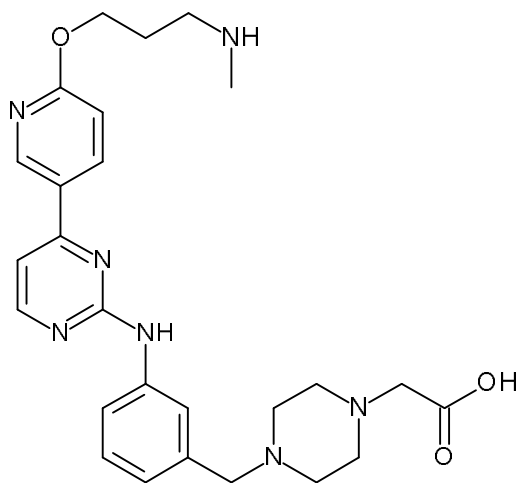
5 Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (132 mg, 0.621 mmol) a una solución agitada del Int. 82 (192 mg, 0.414 mmol) DIPEA (142 μ l, 0.828 mmol) y terc-butil éster del ácido piperazina-1-acético (166 mg, 0.828 mmol) en 1,2-dicloroetano (1.9 ml). La mezcla se agitó a 120 °C durante 20 minutos en un microondas biotage en un tubo precintado, monomodo, 400 W. Se añadieron agua, carbonato de potasio al 10 % y DCM. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3x). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía líquida en gel de sílice (15-40 μ m, 30 g, eluyente gradiente de DCM a DCM-MeOH 4 %- NH_4OH 0.4 %). El disolvente se evaporó para dar 196 mg del Int. 83 (73%).

10 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 83:

Int. 87 (procedente del Int. 86)	Int. 356 (procedente del Int. 350)
Int. 357 (procedente del Int. 351)	Int. 358 (procedente del Int. 352)

 Int. 359 (procedente del Int. 353)	 Int. 361 (procedente del Int. 355)
---	--

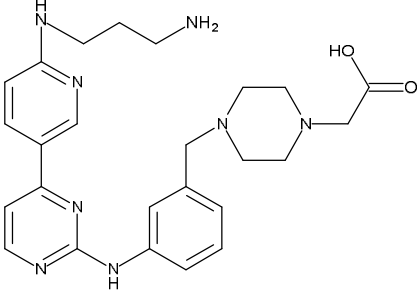
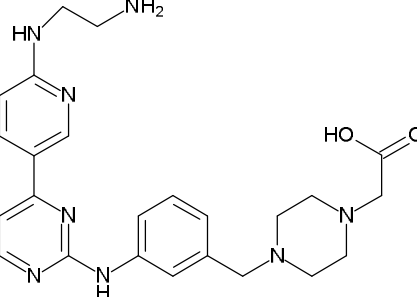
e) Preparación del Int. 84

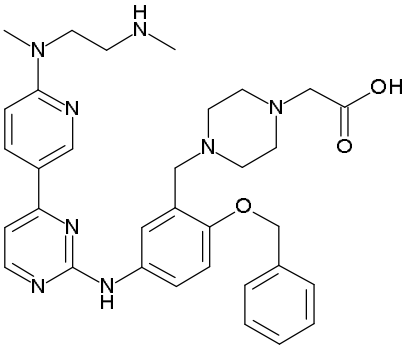
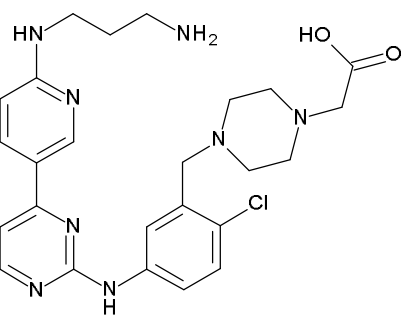
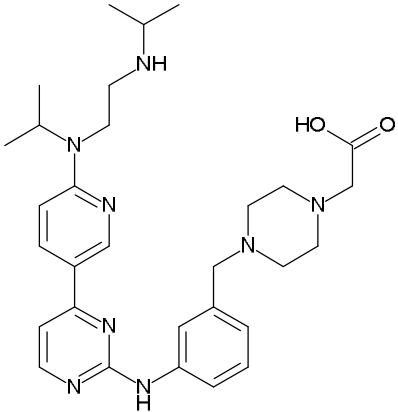
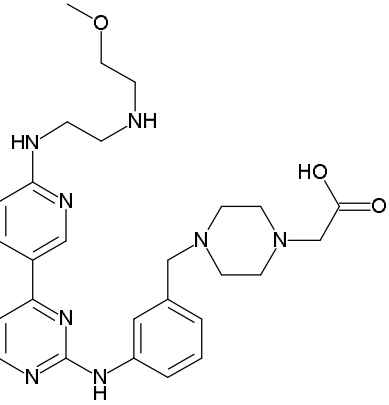


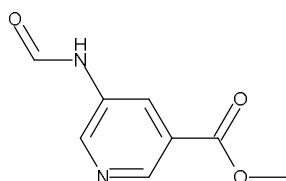
Sal de TFA

- 5 Se añadió TFA (6.1 ml, 82.552 mmol) a una solución del Int. 83 (260 g, 0.401 mmol) en DCM (6.2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se evaporó el disolvente para dar 600 mg del Int. 84, que se utilizaron tal cual sin purificación para la siguiente etapa de reacción.

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 88:

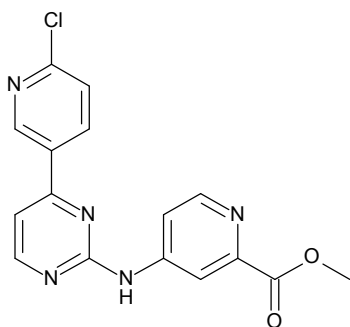
 Sal de TFA Int. 88 (procedente del Int. 87, utilizado para Co. 31)	 Sal de TFA Int. 362 (procedente del Int. 356, utilizado para Co. 119)
--	--

 Sal de HCl Int. 363 (procedente del Int. 357; utilizado para el Int. 379)	 Sal de HCl Int. 364 (procedente del Int. 358, utilizado para Co. 120)
 Sal de HCl Int. 365 (procedente del Int. 359, utilizado para Co. 121)	 Sal de HCl Int. 367 (procedente del Int. 361, utilizado para Co. 123)

Ejemplo A7aa) Preparación del Int. 96

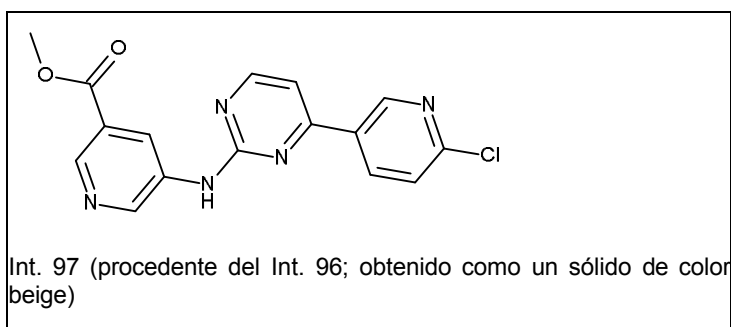
- 5 Una suspensión de la 3-amino-5-(metoxycarbonil)piridina (3.34 g, 21.95 mol) y formiato de fenilo (4.8 ml, 43.90 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con diisopropiléter. El precipitado se retiró mediante filtración y se secó. Rendimiento: 4.59 g del Int. 96 como un sólido de color crema (69 %).

a) Preparación del Int. 89

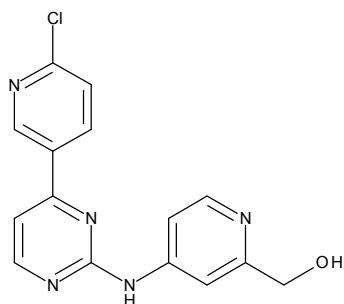


Se añadió NaH (una dispersión al 60% en aceite mineral), (610 g, 15.25 mmol) en porciones a una solución de éster metílico del ácido 4-(formilamino)-2-piridinacarboxílico (Journal of Antibiotics (1984), 37(5), 532-45) (2.29 g; 12.71 mmol) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se añadió 2-cloro-4-(6-cloro-3-piridinil)-pirimidina (documento WO 2009112439) (3.45 g; 15.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró. El precipitado se lavó con agua y (2x), a continuación se secó. El residuo se combinó con el producto de la misma reacción llevada a cabo en el éster metílico del ácido 4-(formilamino)-2-piridinacarboxílico (300 mg; 1.67 mmol) y 2-cloro-4-(6-cloro-3-piridinil)-pirimidina (376 mg; 1.67 mmol). Los residuos combinados se purificaron mediante cromatografía líquida preparativa sobre (SiOH irregular, 20-45 μ m, 450 g, MATREX). Fase móvil (NH₄OH, DCM, MeOH 0.1/96/4). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1.24 g del Int. 89 (sólido de color amarillo) (25 %).

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 89:

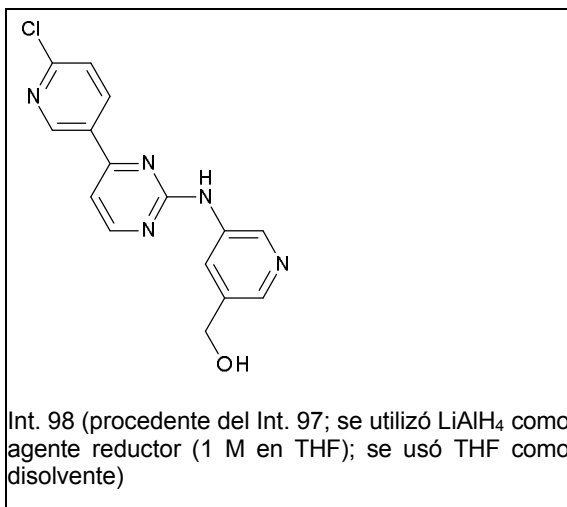


b) Preparación del Int. 90

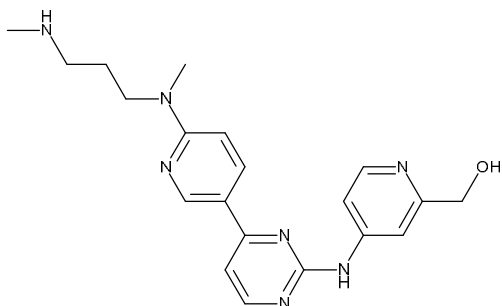


Se añadió NaBH₄ (800 mg, 21 mmol) a una suspensión del Int. 89 (1.2 g; 3.5 mmol) en MeOH (75 ml) y THF (75 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h. Se añadió agua y se evaporaron los disolventes orgánicos. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó por cromatografía líquida sobre gel de sílice [(SiOH irregular, 20-45 μ m, 40 g). Fase móvil: gradiente de DCM, MeOH, NH₄OH 97/3/0.1 a DCM, MeOH, NH₄OH 90/10/0.1 se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 460 mg del Int. 90 (41 %).

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 90:

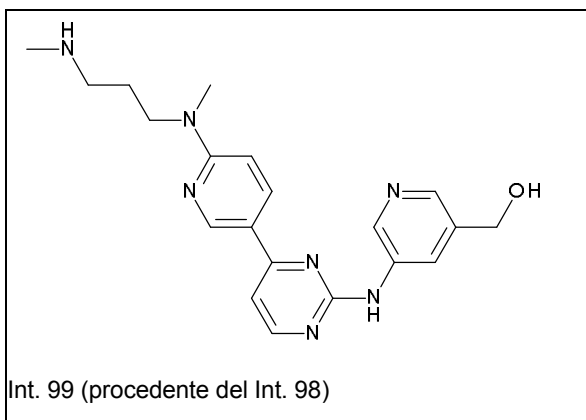


c) Preparación del Int. 91

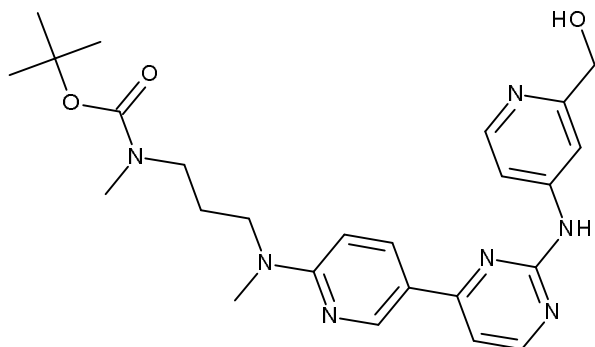


- 5 Una mezcla del Int. 90 (460 mg; 1.47 mmol) y N^1, N^3 -dimetil-1,3-propanodiamina (1.2 g; 11.7 mmol) en NMP (3.5 ml) en un tubo precintado se calentó a 135 °C utilizando un microondas en modo único (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que varía entre 0 y 400 W durante 30 min. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa (en sílice Stability de 5 μm 150x30.0 mm). Fase móvil: gradiente de NH_4OH , DCM, MeOH 0.5/95/5 a NH_4OH , DCM, MeOH 0.5/75/25). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 540 mg del Int. 91 (97 %).

- 10 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 91:

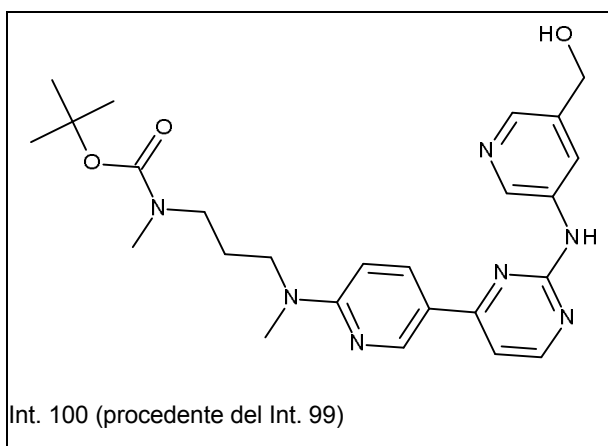


d) Preparación del Int. 92

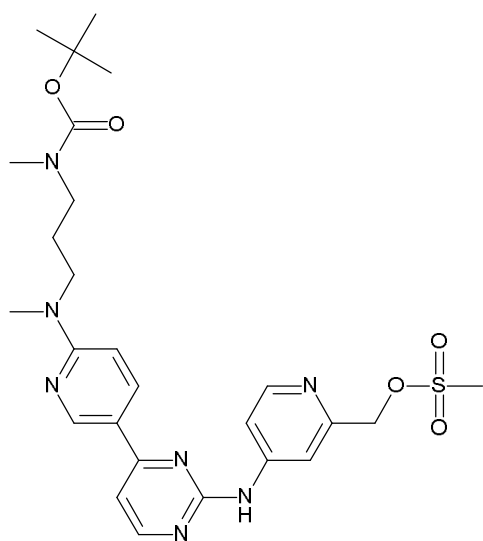


Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (509 mg, 2.3 mmol) a una solución agitada del Int. 91 (0.54 g, 1.2 mmol) en DCM (10 ml) y MeOH (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante LC preparativa (en sílice Stability de 5 μ m y 150 x 30.0 mm). Fase móvil: gradiente de DCM, MeOH, NH₄OH 98/2/0.5 a DCM, MeOH, NH₄OH 80/20/0.5. Se evaporaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Rendimiento: 220 mg del Int. 92 (39 %).

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 92:



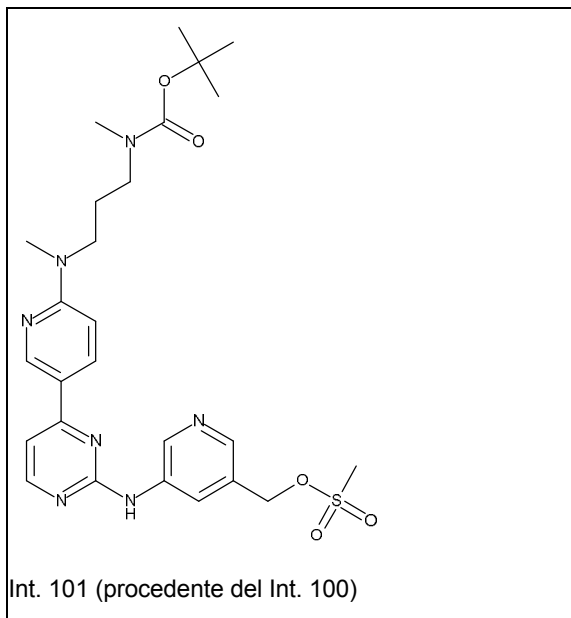
10 e) Preparación del Int. 93



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (136 μ l, 1.75 mmol) gota a gota a una solución del Int. 92 (210 mg, 0.44 mmol) y DIPEA (383 mg, 2.2 mmol) en DCM (4 ml) a 5°C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C

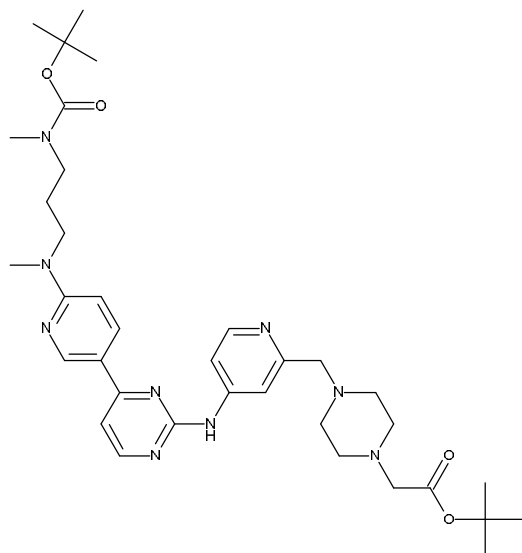
durante 10 min. Se añadieron agua y DCM. Se extrajo la mezcla con DCM (2x). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 280 mg del Int. 93.

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 93:



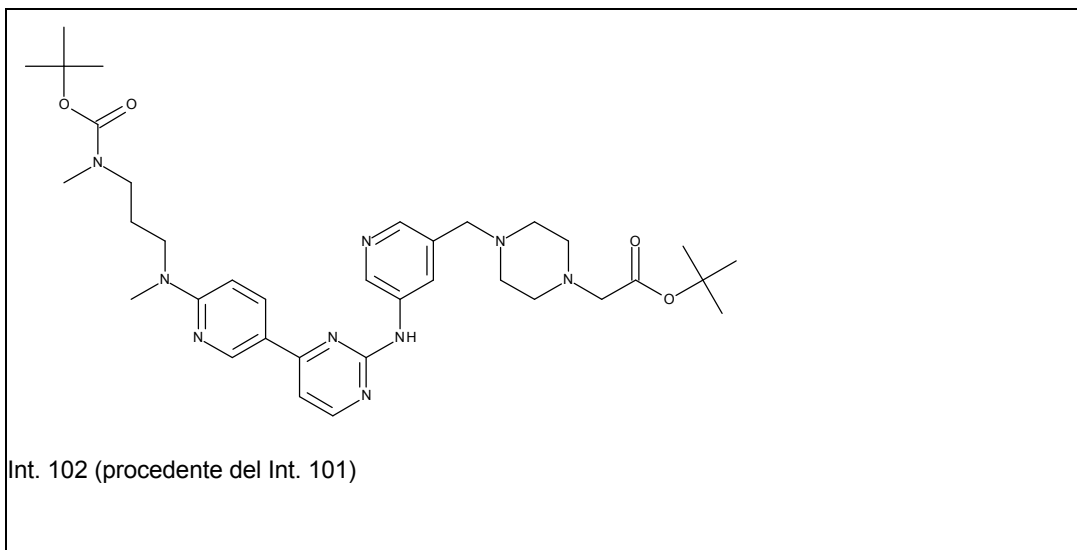
- 5 Los Int. 93 y 101 se obtuvieron normalmente junto con un derivado de estos compuestos donde el resto de mesilato se reemplaza por un resto cloro. Estos intermedios se utilizaron como mezclas (no cuantificadas) en la siguiente etapa de reacción.

f) Preparación del Int. 94

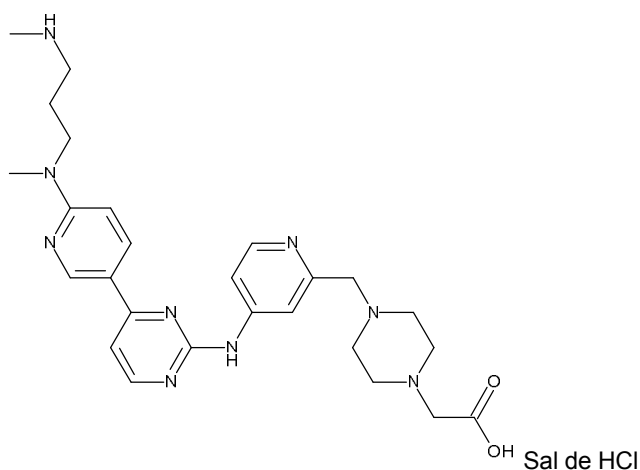


- 10 Se añadió el terc-butil éster del ácido piperazina-1-acético (279 mg, 1.4 mmol) a una suspensión del Int. 93 (480 mg, 0.47 mmol) y K_2CO_3 (257 mg, 1.86 mmol) en DMF (2.5 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. Se añadió agua. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa (en sílice Stability de 5 μm 150x30.0 mm). Fase móvil: gradiente de NH_4OH , DCM, MeOH 0.2/98/2 a NH_4OH , DCM, MeOH 1.1/89/11). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 133 mg del Int. 94 (aceite de color amarillo) (43 %).
- 15

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 94:

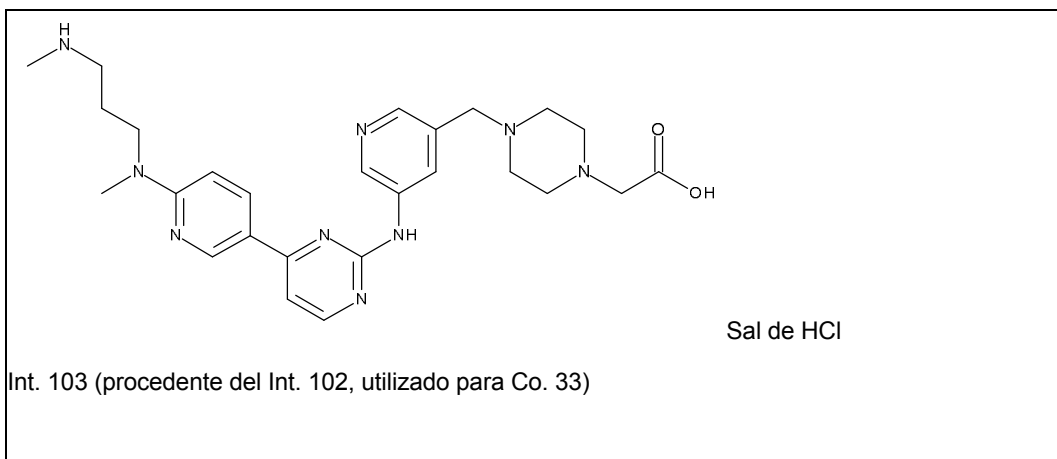


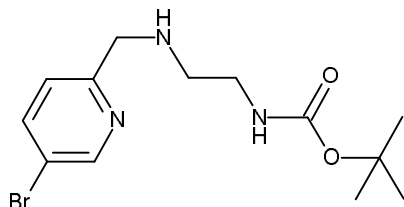
g) Preparación del Int. 95



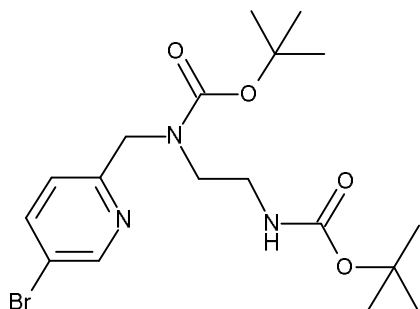
- 5 Se añadieron HCl (37% en H₂O) (71 μ l, 0.86 mmol) y agua destilada (0.5 ml) sucesivamente a una solución del Int. 94 (133 mg, 0.17 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se evaporó simultáneamente dos veces con tolueno. Rendimiento: 105 mg del Int. 95.

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 95:

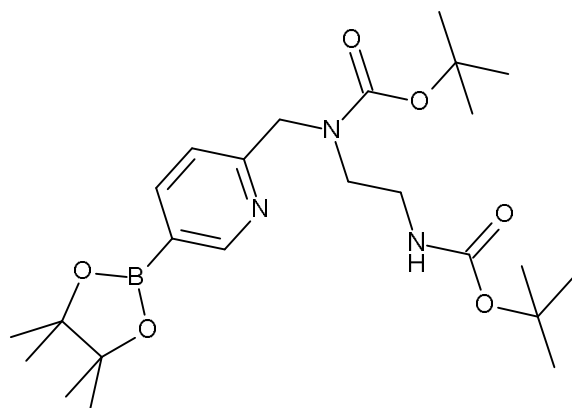


Ejemplo A8a) Preparación del Int. 104

- 5 N-(terc-Butoxicarbonil)-1,2-diaminoetano (8.613 g, 53.761 mmol) y MgSO_4 (9.707 g, 80.642 mmol) se añadieron a una solución de 5-bromo-2-formilpiridina (10 g, 53.761 mmol) en DCM (208 ml). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente en flujo de N_2 . $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (10 g, 53.761 mmol) se añadió en porciones a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se lavó dos veces con una solución acuosa de NaHCO_3 2 M (2x 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (21 g) mediante un filtro de gel de sílice: eluyentes DCM (sílice; MeOH en DCM de 99.5/0.5 a 96/4). Se recogieron las fracciones puras y se concentraron a presión reducida. Rendimiento: 9.2 g de Int. 104 (51.82 %).

b) Preparación del Int. 105

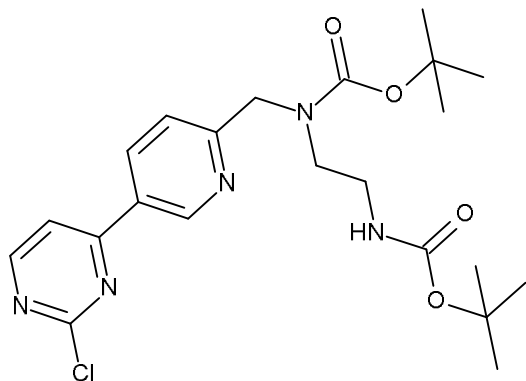
- 15 Se añadió dicarbonato de terc-butilo (14.958 ml, 68.535 mmol) a una solución del Int. 104 (9.2 g, 27.86 mmol) en DCM a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente, y se lavó posteriormente con agua (2x 200 ml). La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (34 g) se agitó en DIPE (25 ml). El precipitado se retiró por filtración, y se secó al vacío a 50 °C. Rendimiento: 9.6 g de Int. 105 (80.07 %).

c) Preparación del Int. 106

Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0.336 g, 0.407 mmol) al Int. 105 (5 g, 11.619 mmol), acetato de potasio (34.856 mmol) y bis(pinacolato)de diboro (3.613 g, 13.942 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 48 h y a continuación se diluyó con 1,4-dioxano (80 ml). La fase orgánica se filtró

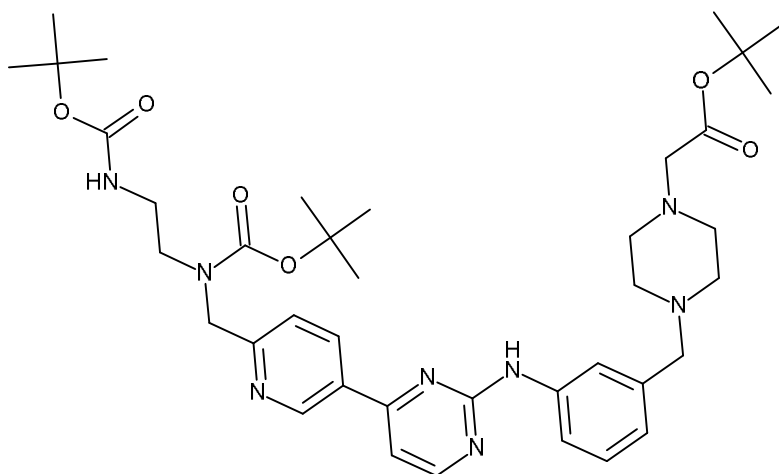
a través de Dicalite®. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo (Int. 106) se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.

d) Preparación del Int. 107



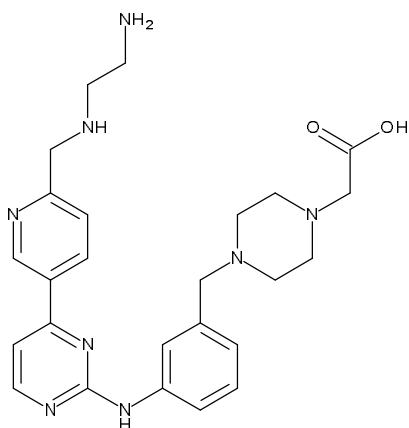
- 5 Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0.256 g, 0.349 mmol) a una solución del Int. 106 bruto (5.547 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (5.193 g, 34.86 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (8.715 ml, 17.43 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h y luego se diluyó con 1,4-dioxano (160 ml). La fase orgánica se filtró a través de Dicalite®. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó (13.25) se purificó mediante
- 10 cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyente: DCM/MeOH // de 100/0 a 95/5. Se recogieron las fracciones puras y se concentraron a presión reducida. Rendimiento: 5.15 g de Int. 107 (86.93 %).

e) Preparación del Int. 108



- 15 Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (0.577 g, 14.416 mmol) en porciones a una solución agitada del Int. 3 (3.717 g; 11.148 mmol) en DMA (54.26 ml) en atmósfera de N_2 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó 40 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 . Se añadió el Int. 107 (2.1 g, 3.44 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 16 h. Posteriormente, la mezcla se vertió en agua con hielo. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x 200 ml). La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (14 g) se purificó mediante HPLC Prep (Uptisphere® C18
- 20 ODB – 10 μm , 200 g, 5 cm). Fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0.25% en agua, MeOH). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1.513 g de Int. 108 (60.01 %).

f) Preparación del Int. 109

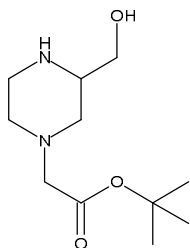


Sal de HCl

El Int. 108 (5 g, 6.822 mmol) se agitó en HCl 4 M en 1,4-dioxano (200 ml) a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se evaporó simultáneamente dos veces con tolueno (2x 50 ml). El residuo (Int. 109) (6.8 g) se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.

5 Ejemplo A9

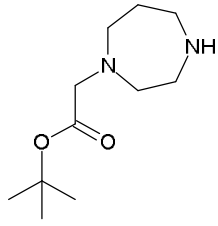
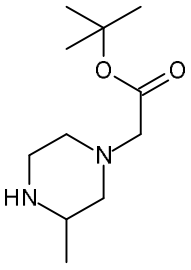
a-1) Preparación del Int. 110



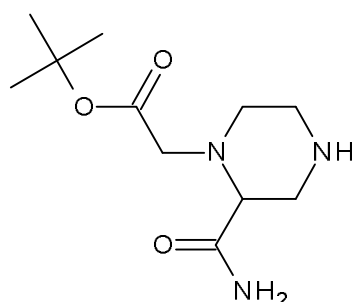
Se añadió bromoacetato de terc-butilo (3.2 ml; 21.52 mmol) en ACN (20 ml) en porciones durante 90 min a una solución de 2-piperazinametanol (5 g; 43.04 mmol) y K₂CO₃ (4.5 g; 32.28 mmol) en ACN (30 ml) at 0 °C. Tras la adición, la mezcla de reacción se filtró. El precipitado se lavó con una mezcla de DCM/MeOH (95/5) (3x). El filtrado se evaporó para dar 5.02 g de un aceite de color amarillo. El residuo se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g, MATREX). Fase móvil: NH₄OH, DCM, MeOH 1/87/12. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1.4 g del Int. 110 como un aceite de color amarillo (28 %).

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 110:

Int. 119 (comenzando desde (trifluorometil)piperazina)	2-Int. 126 (comenzando desde el éster metílico del ácido 2-piperazinacarboxílico; DMF se utilizó como disolvente)
---	--

 Int. 129 (comenzando desde homopiperazina; se utilizó DCM como disolvente; no se añadió ninguna base adicional)	 Int. 134 (comenzando desde 2-metilpiperazina; se utilizó DCM como disolvente; no se añadió ninguna base adicional)
--	---

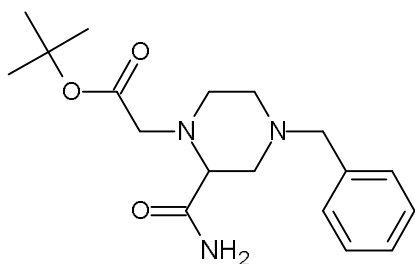
a-2) Preparación del Int. 115



Int. 115

1ª etapa:

- 5 Se añadió bromoacetato de terc-butilo (2.23 mmol) gota a gota a una suspensión de 4-(fenilmetil)-2-piperazinacarboxamida (4 g; 18.24 mmol) en DCM (63 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. La suspensión se retiró por filtración. El precipitado se lavó dos veces con DCM. El filtrado se evaporó para dar 4.16 g de un sólido de color crema. El sólido de color crema (4.16 g) se purificó mediante LC preparativa (en sílice Stability 50 µm, 40 g). Fase móvil: DCM, MeOH, NH₄OH: 97/3/0.1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 2.67 g del Int. 115a como un sólido de color blanco (53 %):
- 10

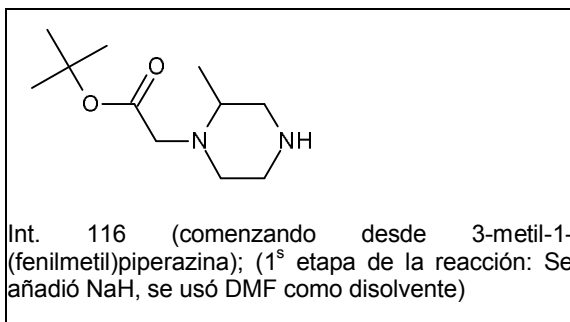


Int. 115a

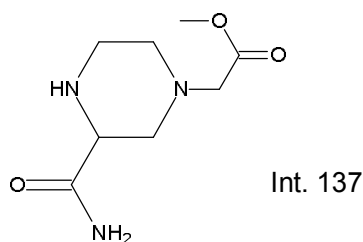
2ª etapa:

- 15 Una mezcla del Int. 115a (1.47 g; 4.41 mmol) en MeOH (14.7 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente con Pd/C (150 mg) como catalizador a una presión de 3 bares 300 kPa de atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se llevó a cabo una 2ª vez con 1.2 g (3.6 mmol) del Int. 115a, y ambas mezclas de reacción se combinaron para la elaboración. El catalizador se retiró mediante filtración sobre un lecho de Celite® y el filtrado se evaporó para dar un sólido de color blanco pegajoso. El sólido se purificó mediante LC preparativa (en sílice Stability, 30-45 µm, 24 g). Fase móvil: Gradiente de DCM, MeOH, NH₄OH 97/3/0.1 a DCM, MeOH, NH₄OH 90/10/0.1). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar el Int. 115, en forma de un sólido de color blanco (71%).
- 20

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 115:

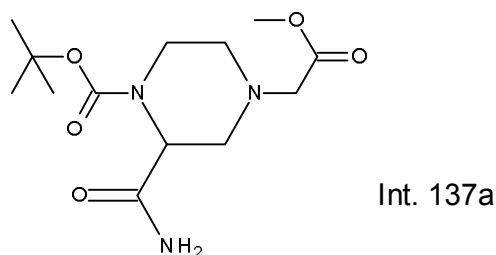


a-3) Preparación del Int. 137



1ª etapa:

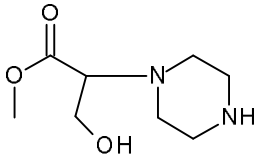
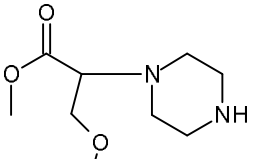
- 5 Se añadió bromoacetato de metilo (1.89 ml, 19.89 mmol) se añadió gota a gota a una solución del 1,1-dimetiletil éster del ácido 2-(aminocarbonil)-1-piperazinacarboxílico (4.56 g, 19.89 mmol) y K_2CO_3 (4.1 g; 29.83 mmol) en DMF (45 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se añadieron agua y EtOAc. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para dar 6 g de un aceite de color amarillo. El aceite se purificó mediante LC preparativa (en sílice Stability, 30-45 μm , 80 g). Fase móvil: Gradiente: de DCM puro a DCM, MeOH, NH_4OH 97/3/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para dar 5.32 g de un Int. 137A en forma de aceite de color amarillo (88 %):

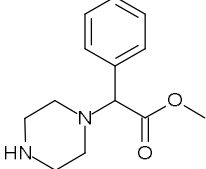


2ª etapa:

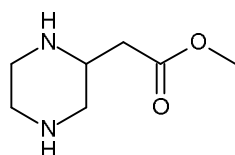
- 15 Se añadió TFA (13 ml, 170.24 mmol) a una solución del Int. 137a (5.13 g, 17.02 mmol) en DCM (33 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó para dar 10.6 g de un sólido de color crema como una sal de TFA

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 137:

 Sal de TFA Int. 143 (comenzando desde metil 2-bromo-3-hidroxipropionato y 1,1-dimetiletil éster del ácido 1-piperazinacarboxílico, acetato (1:1); se utilizó	 Sal de TFA Int. 146 (comenzando desde metil 2-bromo-3-
--	---

DIPEA como base en la 1ª etapa)	metoxipropionato y 1,1-dimetiletil éster del ácido 1-piperazinacarboxílico, acetato (1:1); se utilizó CH ₃ CN como disolvente en la 1ª etapa)
 Sal de TFA Int. 196 (comenzando desde 2-bromofenilacetato de metilo y 1,1-dimetiletil éster del ácido 1-piperazinacarboxílico)	

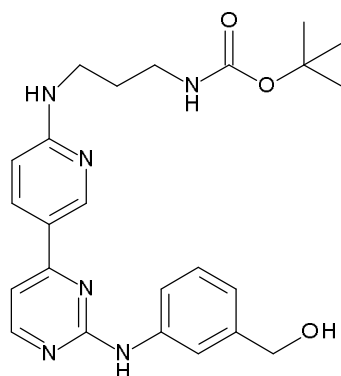
a-4) Preparación del Int. 142



Sal de HCl

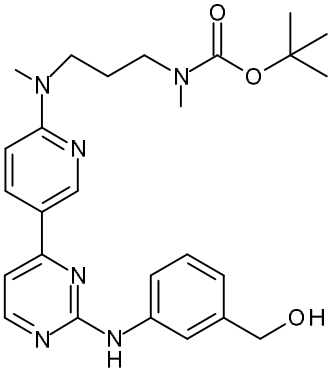
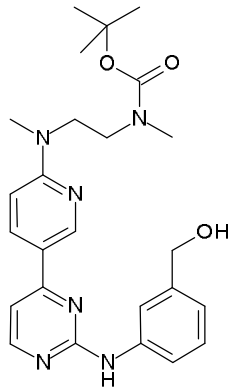
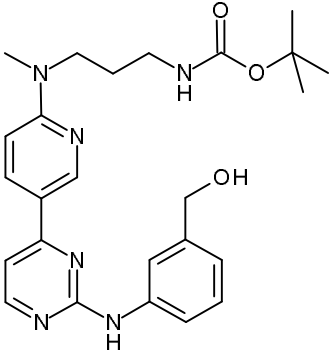
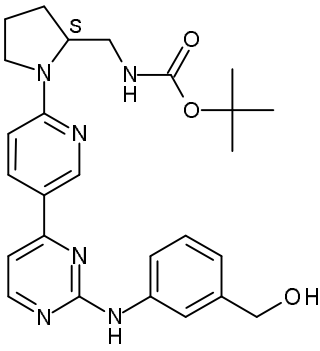
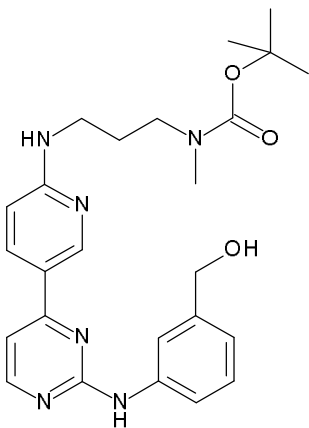
- 5 Se añadió MeOH (250 ml) a hidróxido de paladio sobre carbón activado (4.558 g, 32.454 mmol) en atmósfera de N₂ gaseoso. Se añadieron 1,4-dibencilpiperazina-2-carboxilato de metilo (documento WO2004084898) (21.3 g; 40.907 mmol; 65 % de pureza), HCl (6 M en iPrOH)(15 ml, 90.0 mmol) y H₂ gas (1834.4 ml, 81.81 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente en H₂ gaseoso hasta que se absorbieron 2 eq. H₂. El catalizador se retiró mediante filtración sobre Dicalite® en atmósfera de N₂ gaseoso. El filtrado se evaporó. Rendimiento: 13.52 g de Int. 142.

10 b) Preparación del Int. 85 (alternativa para el procedimiento en A6.b-2))

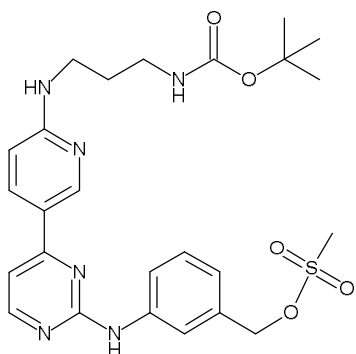


- 15 El Int. 80 (1.54 g, 4.92 mmol), y 1,1-dimetil éster del ácido N-(3-aminopropil)-carbámico (4.29 g, 24.62 mmol) y NMP (3.9 ml) se agitaron a 140 °C durante 6 h. Se añadieron agua y DCM. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 4.48 g de un aceite de color marrón. El residuo se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g, MATREX). Fase móvil: NH₄OH, DCM, MeOH 0.1/93/7). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1.4 g de Int. 85.

Los intermedios en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo al que se usó en A9.b) para el Int. 85:

 Int. 122 (comenzando desde el metil[3-(metilamino)propil]carbamato de terc-butilo)	 Int. 149 (comenzando desde el metil[2-(metilamino)etil]carbamato de terc-butilo)
 Int. 150 (comenzando desde el metil[3-(metilamino)propil]carbamato de terc-butilo)	 Int. 171 (Comenzando desde el 1,1-dimetiletil éster del ácido N-[(2S)-2-pirrolidinilmetil]-carbámico)
 Int. 368 (Comenzando desde el Int. 80 y el 1,1-dimetiletil éster del ácido N-(3-aminopropil)-N-metilcarbámico)	

c) Preparación del Int. 112



5

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (945 μ l, 12.21 mmol) gota a gota a una solución del Int. 85 (1.1 g, 2.44 mmol), DIPEA (2.13 ml, 12.21 mmol) en DCM (70 ml) a 5°C en flujo de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 15 min. Se añadieron agua y K_2CO_3 . La mezcla se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1.79 g del Int. 112 en bruto como un sólido de color amarillo, usados tal cual en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

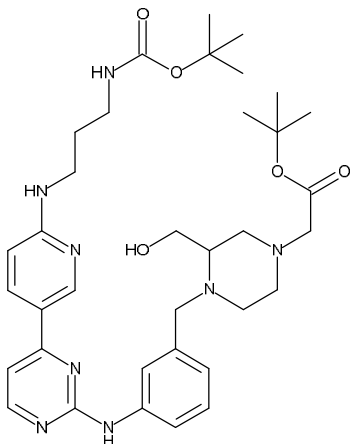
Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 112:

Int. 123 (procedente del Int. 122)	Int. 172 (procedente del Int. 171)
---	---

10

Los Int. 112, 123 y 172 se obtuvieron normalmente junto con un derivado de estos compuestos donde el resto de mesilato se reemplaza por un resto cloro. Estos intermedios se utilizaron como mezclas (no cuantificadas) en la siguiente etapa de reacción.

d-1) Preparación del Int. 113



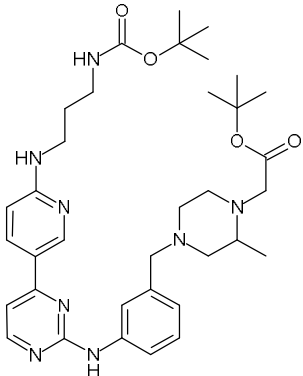
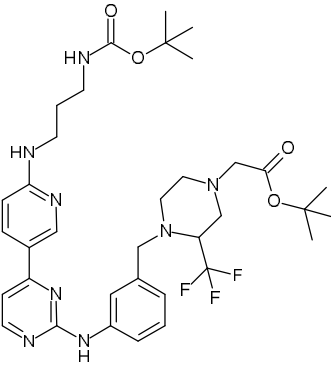
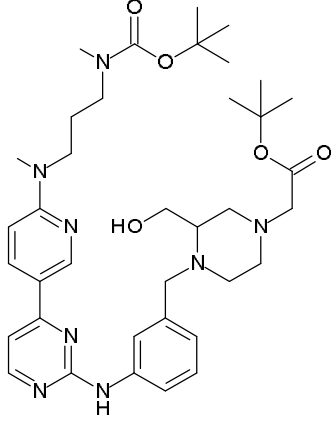
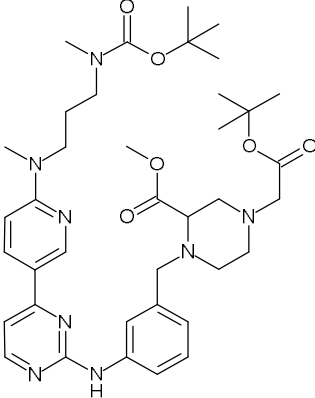
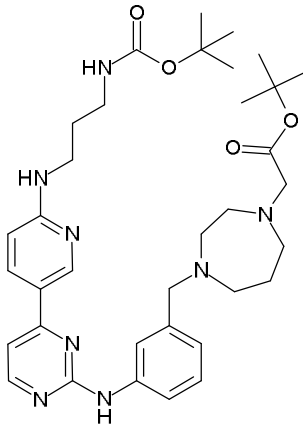
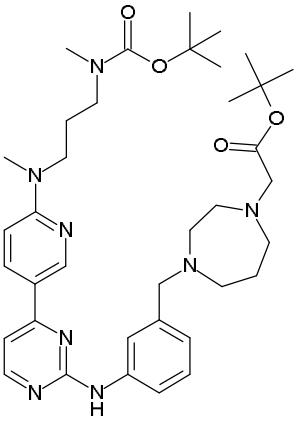
15

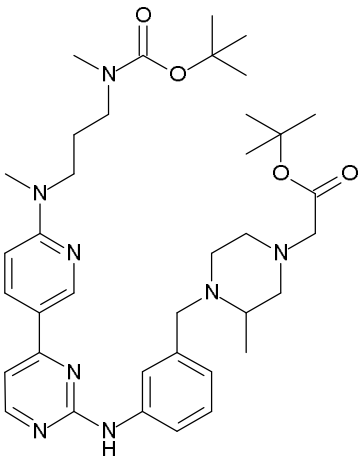
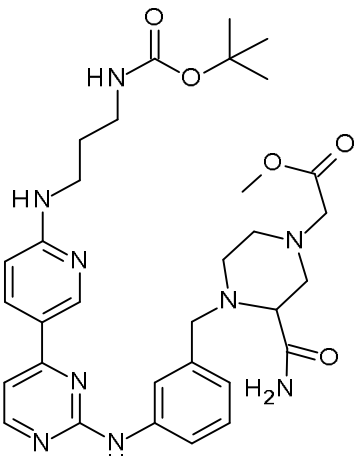
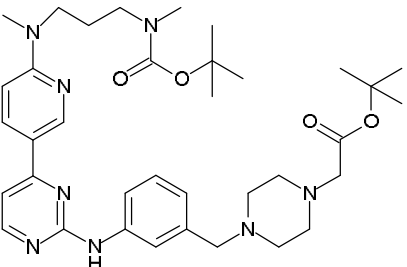
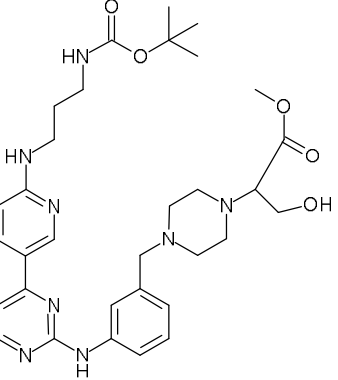
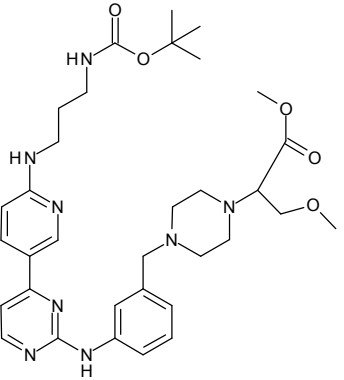
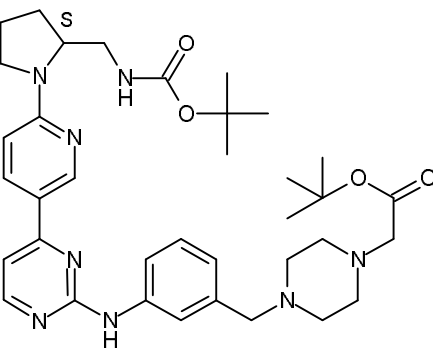
El Int. 112 (1.87 g, 2.48 mmol) disuelto en DMF (5.4 ml) se añadió gota a gota a una suspensión del Int. 110 (1.14 g, 4.95 mmol) y K_2CO_3 (1.37 g, 9.91 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min.

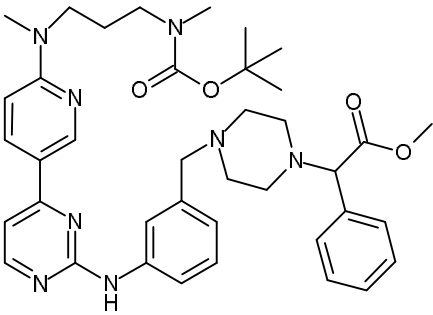
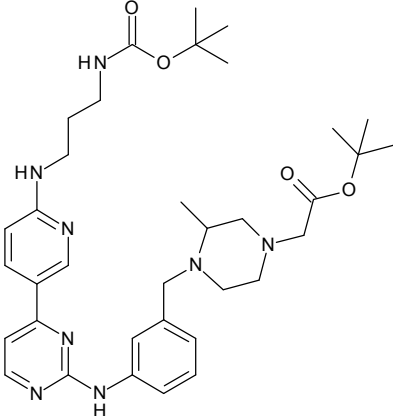
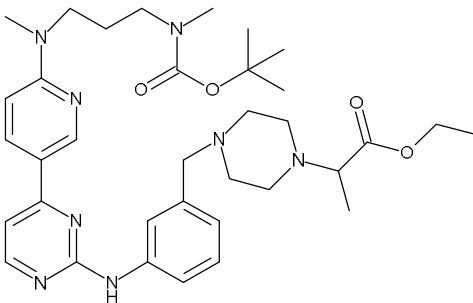
5

Se añadieron agua y EtOAc. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica, se secó con MgSO_4 , se filtró y evaporó el disolvente, proporcionando 2.78 g de un aceite de color marrón. El residuo se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm 300 g MERCK). Fase móvil: NH_4OH , DCM, MeOH 0.1/94/6. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 645 mg del Int. 113 como una espuma de color amarillo (39 %).

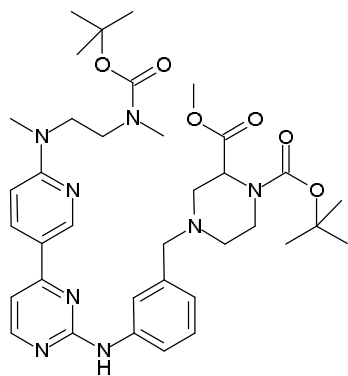
Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 113:

 Int. 117 (procedente del Int. 112; y el Int. 116)	 Int. 120 (procedente del Int. 112; y el Int. 119)
 Int. 124 (procedente del Int. 123; y el Int. 110)	 Int. 127 (procedente del Int. 123; y el Int. 126)
 Int. 130 (procedente del Int. 112; y el Int. 129)	 Int. 132 (procedente del Int. 123; y el Int. 129)

 Int. 135 (procedente del Int. 123; y el Int. 134)	 Int. 138 (procedente del Int. 112; y el Int. 137)
 Int. 140 (procedente del Int. 123 y el terc-butil éster del ácido (piperazin-1-il) acético (documento WO9322303 y comercial))	 Int. 144 (procedente del Int. 112; y el Int. 143)
 Int. 147 (procedente del Int. 112; y el Int. 146)	 Int. 173 (procedente del 172-bromofenilacetato de metilo y 1,1-dimetiletil éster del ácido 1-piperazinacarboxílico)

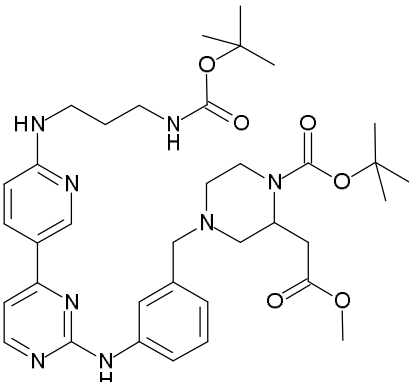
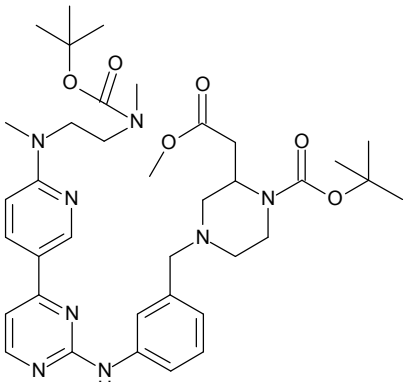
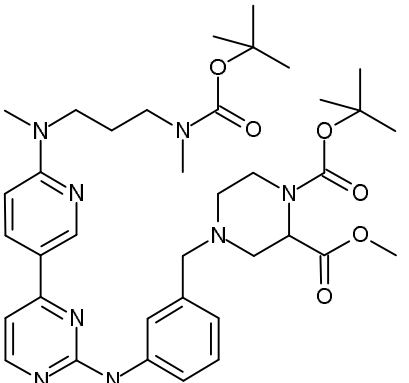
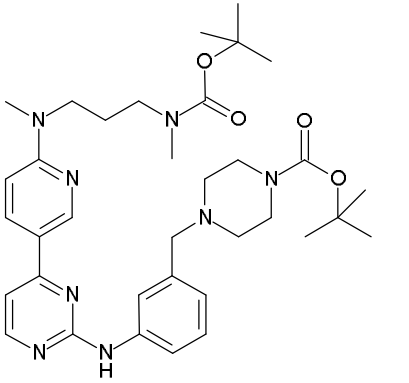
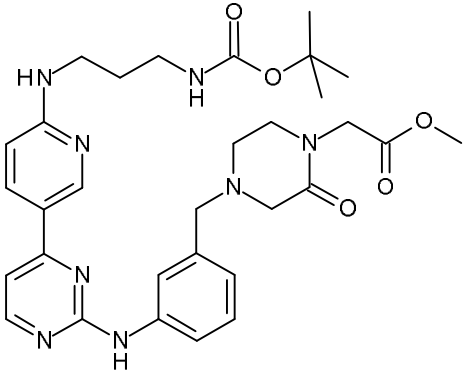
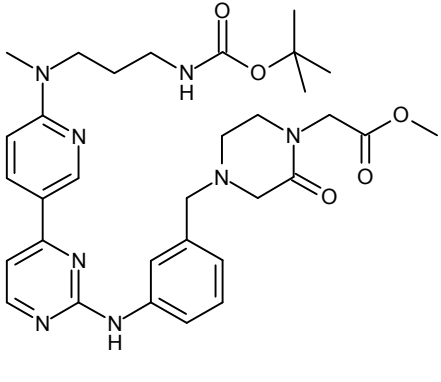
 Int. 197 (procedente del Int. 123; y el Int. 196)	 Int. 199 (procedente del Int. 112; y el Int. 134)
 Int. 312 (procedente del Int. 123 y del éster metílico del ácido α-metil-1-piperazinaacético,)	

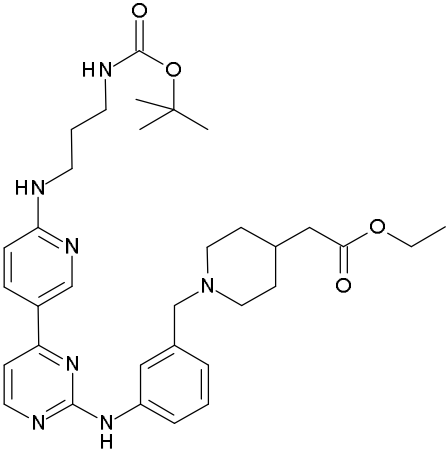
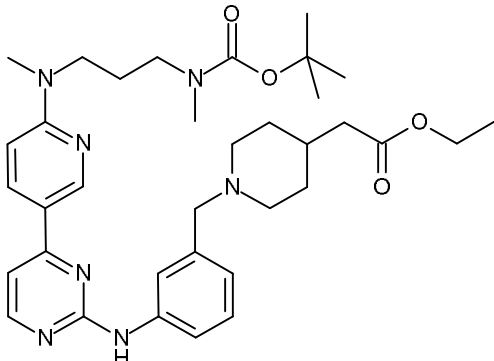
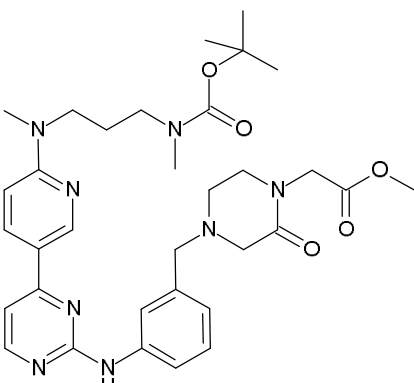
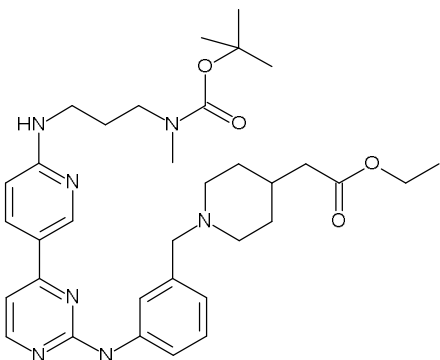
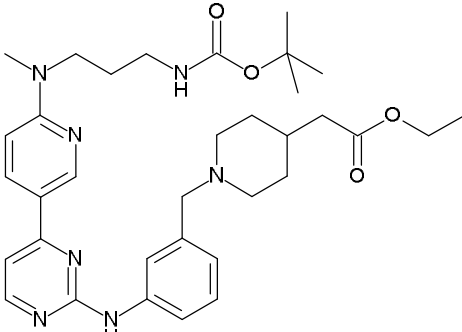
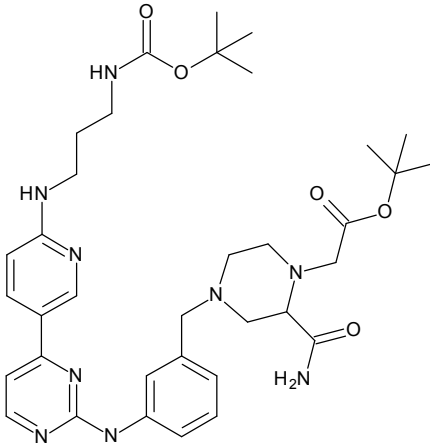
d-2) Preparación del Int. 151

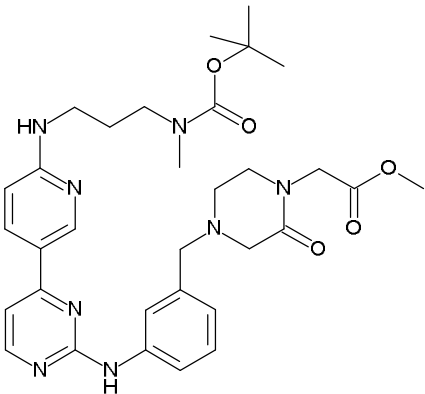
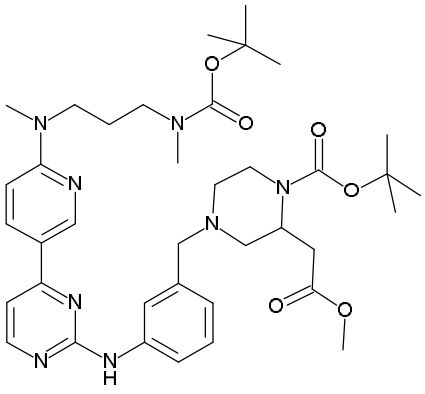


- Se disolvieron el Int. 149 (0.7 g; 1.51 mmol) y DIPEA (0.77 ml; 4.53 mmol) en DMF (8 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂ gaseoso. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.234 ml; 3.02 mmol) en porciones (3x 0.078 ml) a intervalos de 5 min. Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla se hizo reaccionar durante 1 h, y a continuación se añadió 1-(1,1-dimetiletil) éster del ácido 1,2-piperazinadicarboxílico, (0.738 g; 3.02 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante toda la noche. Posteriormente, la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en DCM/MeOH 10/1 v/v (25 ml) y esta solución se lavó con una solución de NaCO₃ 1 M en H₂O (15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100 % de DCM a 100 % de DCM/MeOH 9/1 v/v. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0.978 g de Int. 151 (94 %).

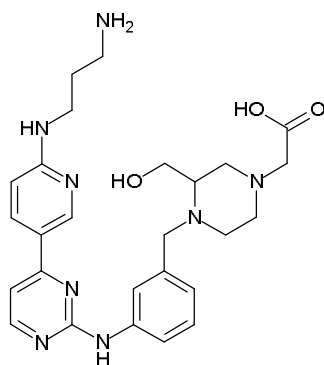
- Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 151:

 Int. 158 (procedente del Int. 85 y del Int. 157); la mezcla de reacción no se enfrió a 0 °C con N₂ gaseoso	 Int. 160 (procedente del Int. 149; y el Int. 157)
 Int. 162 (procedente del Int. 122 y 1-(1,1-dimetiletil) 2-metil éster del ácido 1,2-piperazinacarboxílico)	 Int. 164 (procedente del Int. 122 y 1,1-dimetiletil éster del ácido 1-piperazinacarboxílico); la mezcla de reacción no se enfrió a 0 °C en N₂ gaseoso
 Int. 111 (procedente del Int. 85 y del clorhidrato de 2-(2-oxopiperazin-1-il)acetato de metilo; la mezcla de reacción no se enfrió a 0 °C en N₂ gaseoso	 Int. 167 (procedente del Int. 150 y del clorhidrato de 2-(2-oxopiperazin-1-il)acetato de metilo; la mezcla de reacción no se enfrió a 0 °C en N₂ gaseoso

 Int. 169 (procedente del Int. 85 y del éster etílico del ácido 2-(piperidin-4-il)acético); la mezcla de reacción no se enfrió a 0 °C en N₂ gaseoso	 Int. 175 (procedente del Int. 122 y 4-(etoxycarbonilmetil)piperidina); la mezcla de reacción no se enfrió a 0 °C en N₂ gaseoso
 Int. 180 (procedente del Int. 122; y el Int. 179)	 Int. 369 (procedente del Int. 368 y el éster etílico del ácido 4-piperidinaacético)
 Int. 370 (procedente del Int. 150 y del éster metílico del ácido 4-piperidinaacético)	 Int. 371 (procedente del Int. 85; y el Int. 115)

 Int. 372 (procedente del Int. 368 y del clorhidrato de 2-(2-oxopiperazin-1-il)acetato de metilo	 Int. 373 (procedente del Int. 122 y del éster metílico del ácido 1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-2-piperazinaacético)
--	--

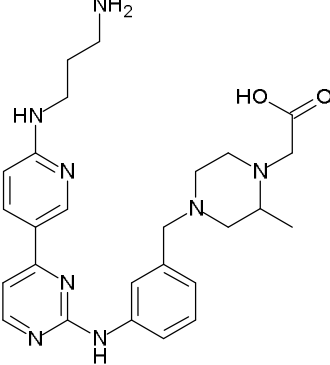
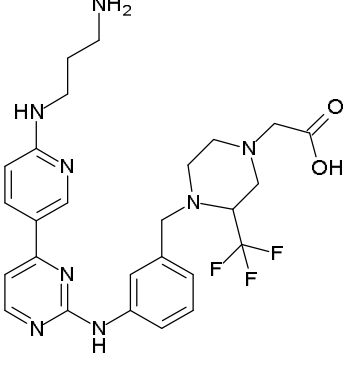
e-1) Preparación del Int. 114

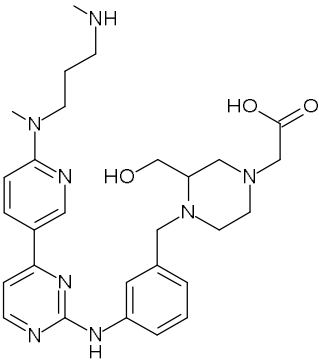
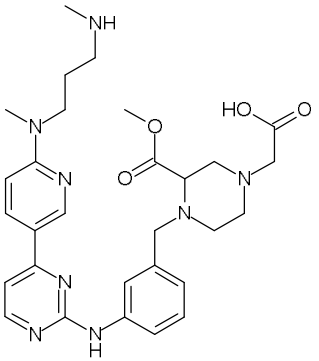
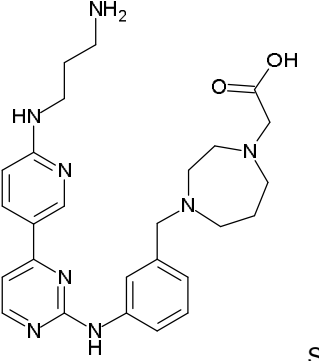
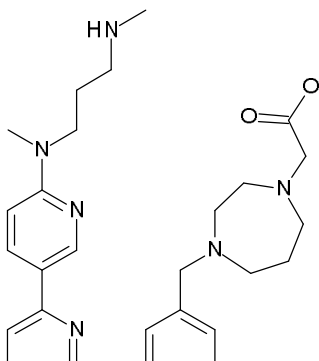
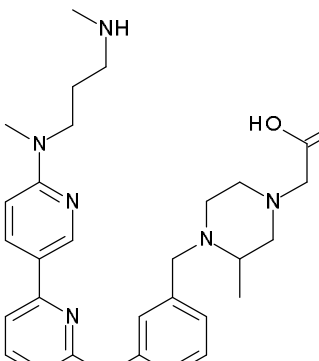
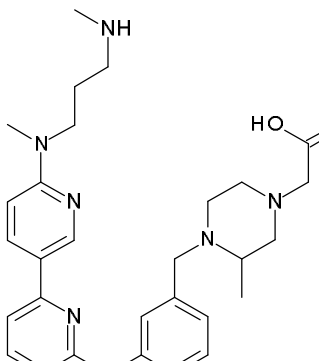


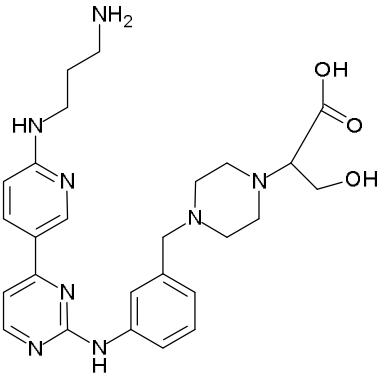
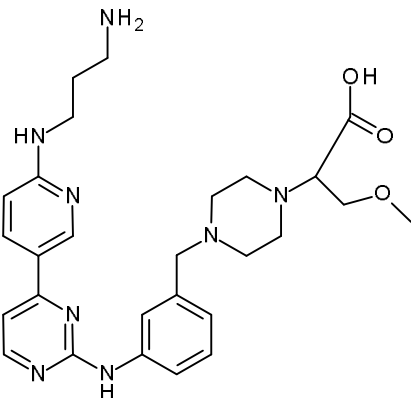
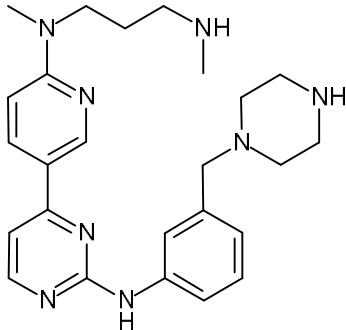
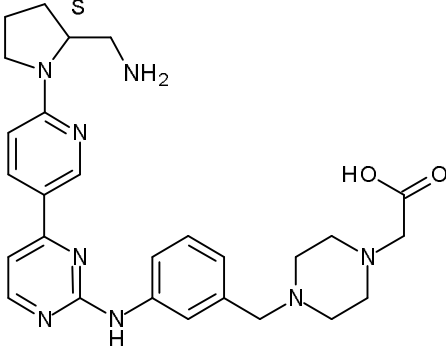
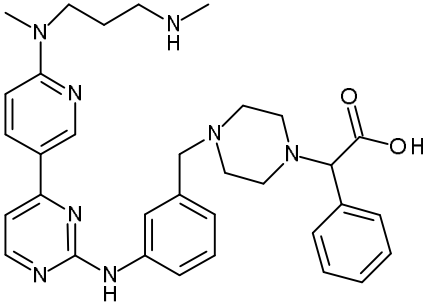
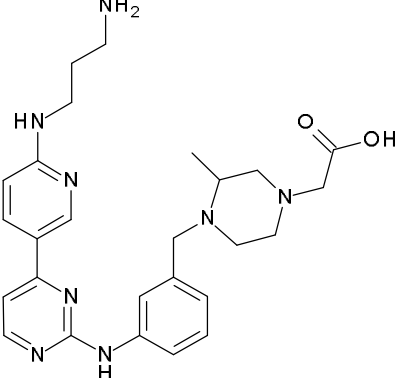
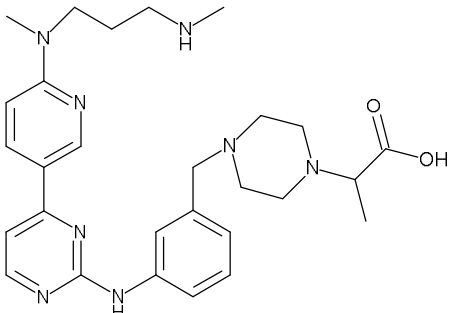
Sal de HCl

- 5 Se añadieron HCl (37% en H₂O) (334 µl, 4.0 mmol) y a continuación agua destilada (2.9 ml) a una solución del Int. 113 (624 mg, 0.8 mmol) en 1,4-dioxano(22 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se evaporó simultáneamente dos veces con tolueno. El residuo se secó al vacío a 70 °C. Rendimiento: 674 mg del Int. 114 como una espuma de color marrón que se usó tal cual sin purificación adicional para la siguiente etapa de reacción.

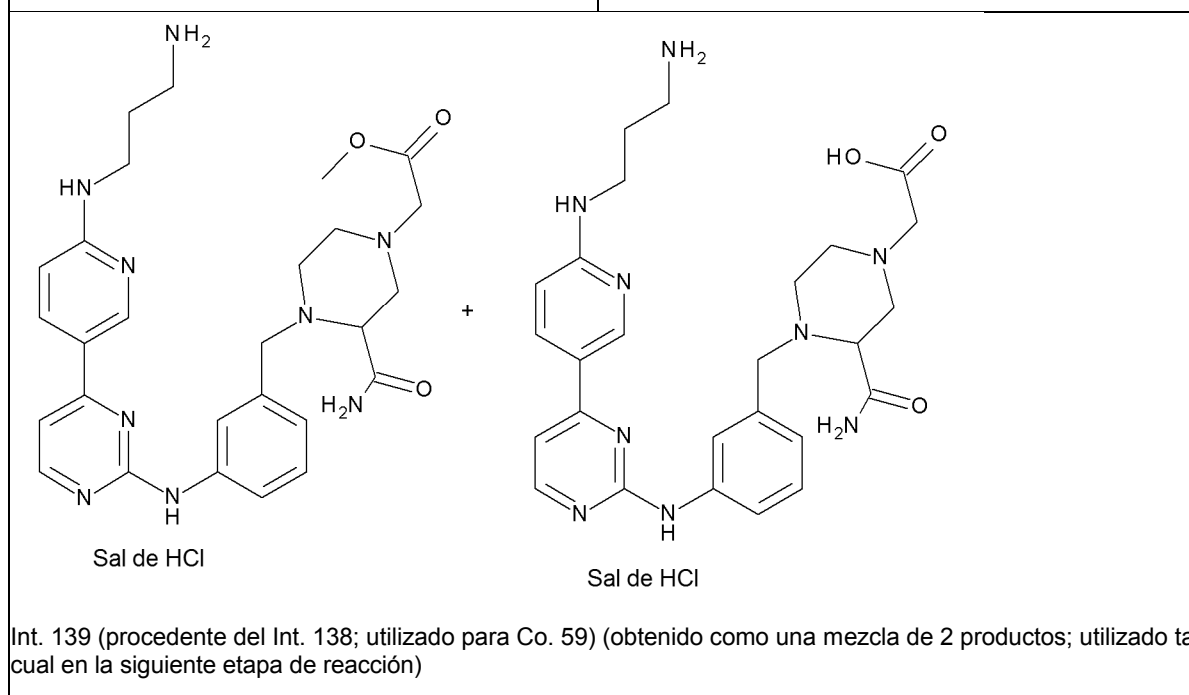
- 10 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 114:

 Int. 118 (procedente del Int. 117, utilizado para Co. 49)	 Int. 121 (procedente del Int. 120, utilizado para Co. 50)
--	---

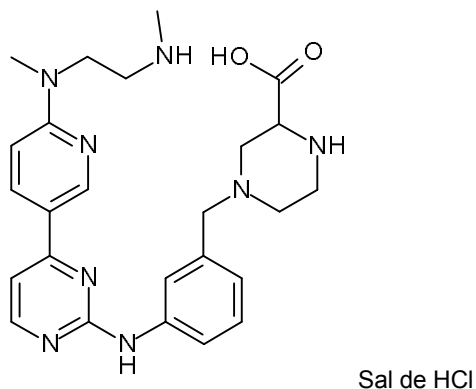
 Sal de HCl Int. 125 (procedente del Int. 124, utilizado para Co. 51)	 Sal de HCl Int. 128 (procedente del Int. 127, utilizado para Co. 55)
 Sal de HCl Int. 131 (procedente del Int. 130, utilizado para Co. 56)	 Sal de HCl Int. 133 (procedente del Int. 132, utilizado para Co. 57)
 Sal de HCl Int. 136 (procedente del Int. 135, utilizado para Co. 58)	 Sal de HCl Int. 11 (preparación alternativa para A1.f) (procedente del Int. 140; utilizado para Co. 1)

 Sal de HCl Int. 145 (procedente del Int. 144, utilizado para Co. 65)	 Sal de HCl del Int. 148 (procedente del Int. 147; utilizado para Co. 66)
 Sal de HCl Int. 165 (procedente del Int. 164, utilizado para Co. 76)	 Sal de HCl Int. 174 (procedente del Int. 173, utilizado para Co. 80)
 Sal de HCl Int. 198 (procedente del Int. 197; utilizado para Co. 64; se utilizó HCl 4 M en 1,4-dioxano, no se añadió agua)	 Sal de HCl Int. 200 (procedente del Int. 199, utilizado para Co. 60)
 Sal de HCl	

Int. 313 (procedente del Int. 312; utilizado para Co. 67; se utilizó HCl 4 M en 1,4-dioxano, no se añadió agua)

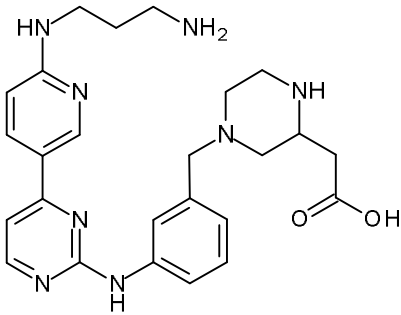
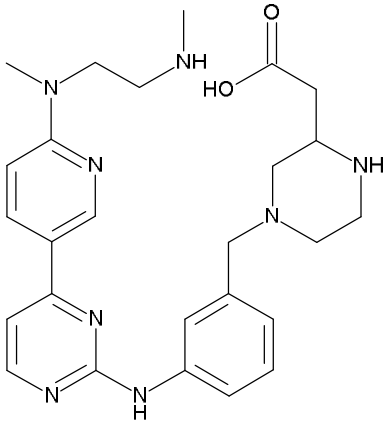
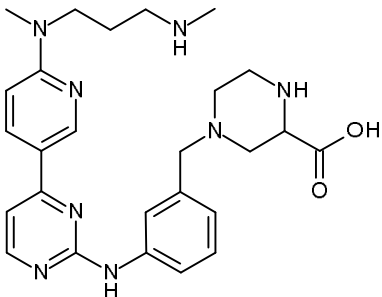
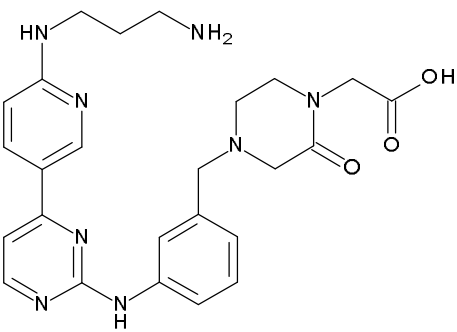
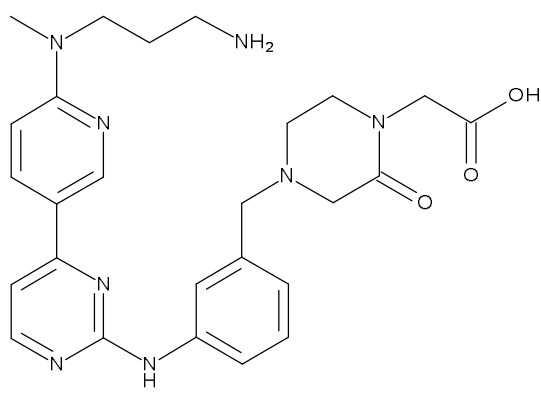
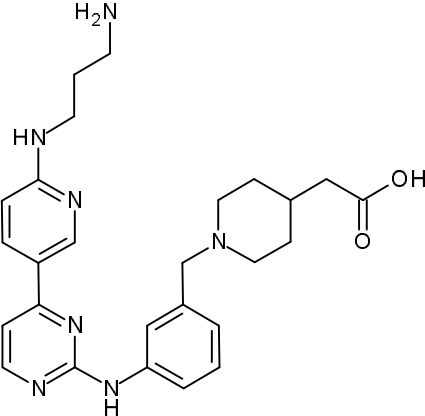


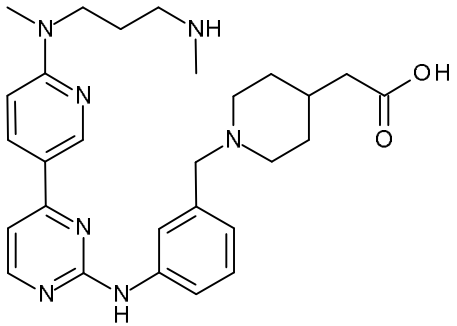
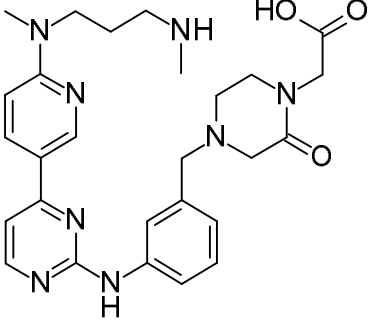
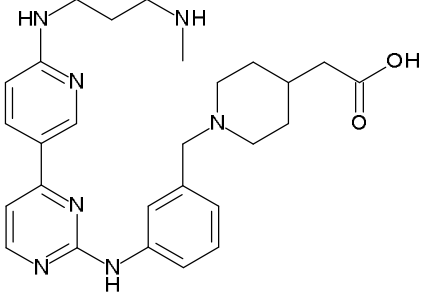
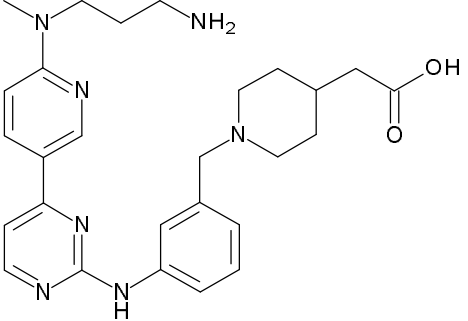
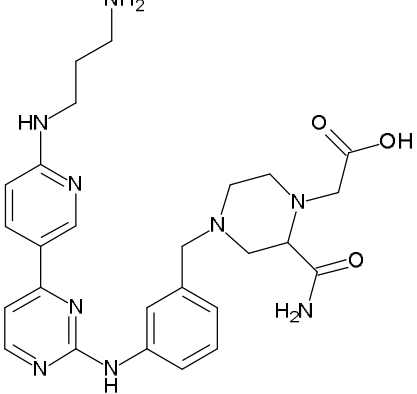
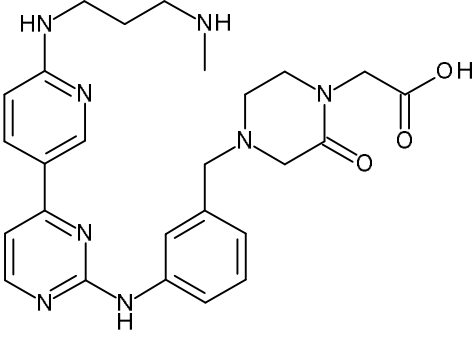
e-2) Preparación del Int. 152

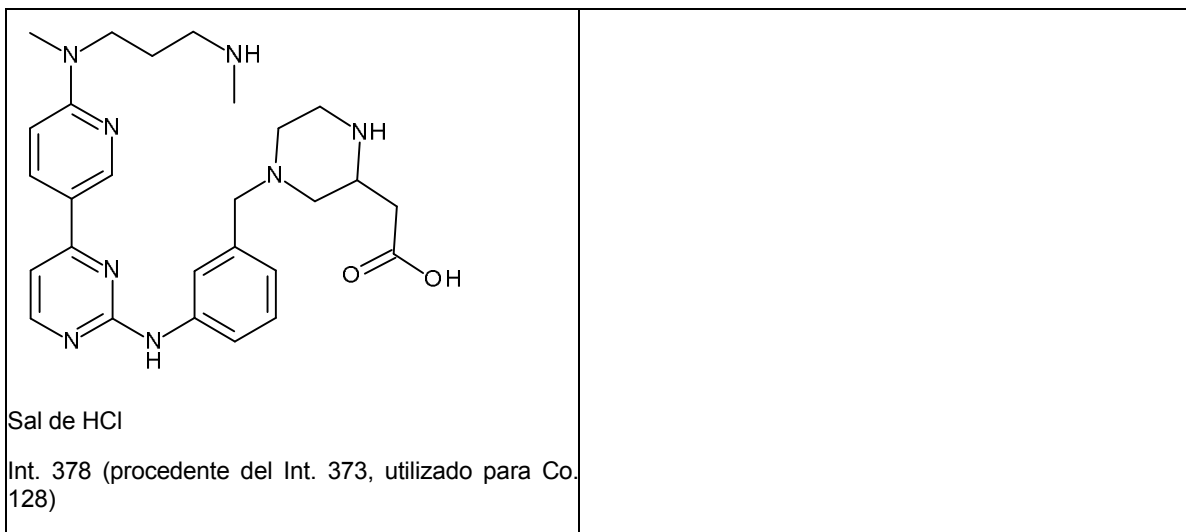


5 Se disolvió el Int. 151 (0.978 g; 1.42 mmol) en una mezcla de NaOH (1 M; 14.2 ml; 14.2 mmol), THF (7 ml) y MeOH (2 ml). La mezcla resultante se calentó a 40 °C durante toda la noche. Posteriormente, se añadió HCl (37 % en H₂O) (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se secó a vacío elevado (a temperatura ambiente). El residuo, que contenía el Int. 152, se usó como tal en la siguiente etapa de reacción (preparación del Co. 68 y del Co. 69).

10 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 152:

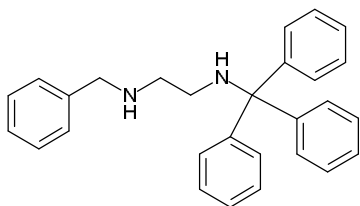
 Sal de HCl Int. 159 (procedente del Int. 158, utilizado para Co. 70)	 Sal de HCl Int. 161 (procedente del Int. 160, utilizado para Co. 72)
 Sal de HCl Int. 163 (procedente del Int. 162, utilizado para Co. 74)	 Sal de HCl del Int. 166 (procedente del Int. 111 para Co. 77)
 Sal de HCl Int. 168 (procedente del Int. 167, utilizado para Co. 78)	 Sal de HCl Int. 170 (procedente del Int. 169, utilizado para Co. 79)

 Sal de HCl Int. 176 (procedente del Int. 175, utilizado para Co. 81)	 Sal de HCl Int. 181 (procedente del Int. 180, utilizado para Co. 82)
 Sal de HCl Int. 374 (procedente del Int. 369, utilizado para Co. 124)	 Sal de HCl Int. 375 (procedente del Int. 370, utilizado para Co. 125)
 Sal de HCl Int. 376 (procedente del Int. 371, utilizado para Co. 126)	 Sal de HCl Int. 377 (procedente del Int. 372, utilizado para Co. 127)



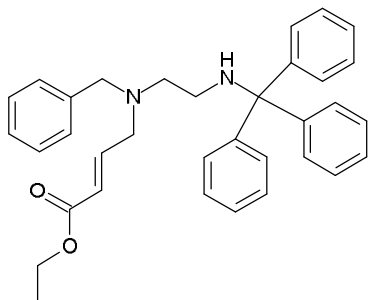
Ejemplo A10

a) Preparación del Int. 153



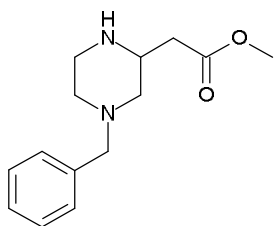
- 5 Se añadió una solución de cloruro de trifenilmetilo (27.9g, 0.1 mmol) en DCM (150 ml) gota a gota a una solución enfriada en hielo de la N-bencil-1,2-etanodiamina (15 g, 0.1 mmol) y Et₃N (10.5 ml, 0.075 mmol) en DCM (20 ml) durante 3 h. A continuación, se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. El material insoluble se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en heptano de 20 a 100 %. Las fracciones
- 10 deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 11.6 g de Int. 153 (30 %).

b) Preparación del Int. 154



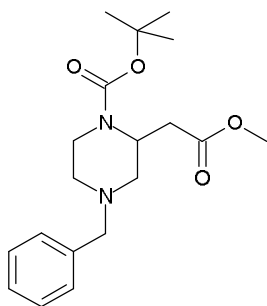
- Una solución del éster etílico del ácido (E)-4-bromo-2-buten-1-ico (7.6 g, 29.5 mmol, 75 % de pureza) en DCM (200 ml) se añadió gota a gota a una solución del Int. 153 (11.6 g, 29.5 mmol) y K₂CO₃ (8.17 g, 59.1 mmol) en DCM (200 ml) durante 3 h. A continuación, la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en heptano de 20 a 100 %. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 13.6 g de Int. 154.
- 15

c) Preparación del Int. 155



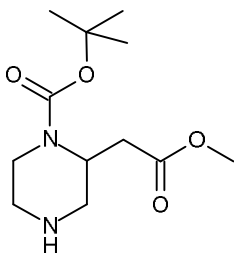
Se añadió cloruro de acetilo (32 ml, 450 mmol) a MeOH (225 ml) enfriando con hielo en atmósfera de N₂ gaseoso. A continuación, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió la solución de HCl 2 M resultante en MeOH al Int. 154 (13.6 g, 26.9 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 10 min. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre DCM (150 ml) y Na₂CO₃ 2 M (250 ml; solución acuosa). La fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El aceite se purificó a continuación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo en primer lugar con DCM y a continuación con 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 5.93 g de Int. 155 (88 %).

d) Preparación del Int. 156



Se añadió gota a gota una solución del anhídrido de terc-butoxicarbonilo (5.2 g, 23.8 mmol) en DCM (50 ml) al Int. 155 (5.93 g, 23.8 mmol) con enfriamiento con hielo. A continuación, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El aceite bruto obtenido se purificó a continuación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de 8 a 1 de heptano/EtOAc (v/v). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 5.64 g de Int. 156 (68 %).

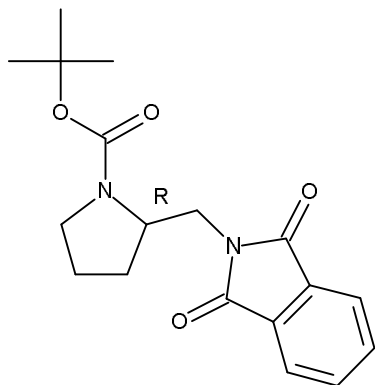
e) Preparación del Int. 157



Una solución del Int. 156 (5.64 g, 16.2 mmol) y Pd/C (10 %) (0.56 g) como un catalizador en MeOH (100 ml) se hidrogenó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ gaseoso. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite® y se concentró el filtrado. Rendimiento: 4.2 g del Int. 157 como un aceite transparente (100 %).

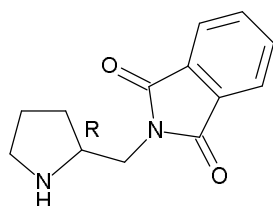
Ejemplo A11

a) Preparación del Int. 63



5 Se añadió gota a gota diisopropilazodicarboxilato (3.5 ml; 18 mmol) a una solución agitada de Boc-D-prolinol (3 g; 15 mmol), ftalimida (2.6 g; 18 mmol) y PPh_3 (6 g; 18 mmol) en THF (40 ml) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua y esta mezclas se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica separada se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se hizo cristalizar en Et_2O . El catalizador se retiró mediante filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa (SiOH irregular, 20-45 μm , 450 g, MATREX). Fase móvil (75% de heptano, 25% de EtOAc). Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 4.6 g de Int. 63 (93 %).

b) Preparación del Int. 64

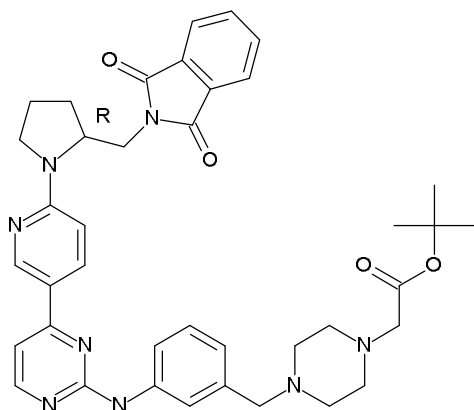


10

Sal de HCl

El Int. 63 (830 mg; 2.5 mmol) en HCl 5 M (10 ml; solución acuosa) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con Et_2O . El precipitado se retiró mediante filtración y se secó. Rendimiento: 494 mg del Int. 64.

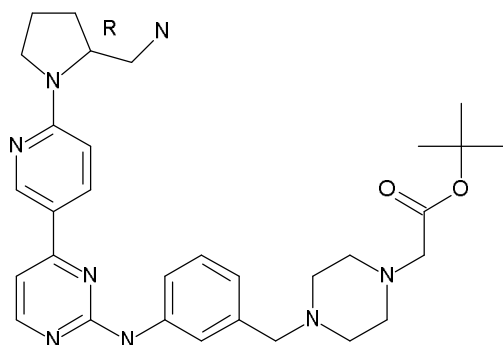
c) Preparación del Int. 65



15

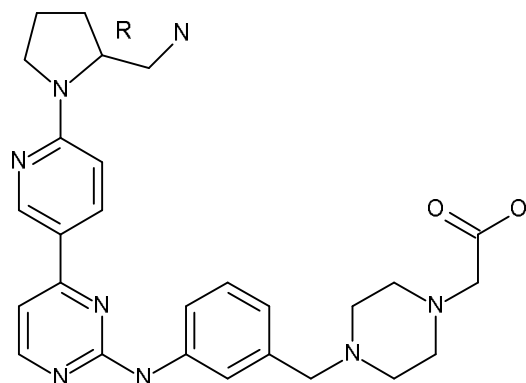
20 El Int. 4 (224 mg, 0.45 mmol), Int. 64 (301 mg) y Na_2CO_3 (239 mg; 2.3 mmol) en DMSO (0.8 ml) se agitaron a 130 °C durante 18 h. Se añadió agua. El sólido se retiró por filtración y se capturó en DCM. La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante LC preparativa (en sílice Sunfire de 5 μm 150x30.0 mm). Fase móvil (gradiente de 71% de HEPTANO, 1 % MeOH, 28% EtOAc en 0% de heptano, 20% MeOH, 80% de EtOAc). Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 128 mg del Int. 65.

d) Preparación del Int. 66



5

e) Preparación del Int. 67

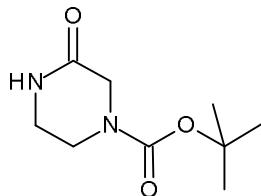


Sal de HCl

10

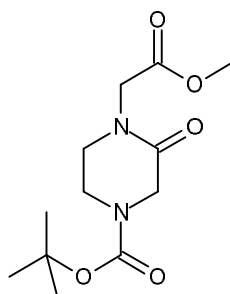
Ejemplo A12

a) Preparación del Int. 177



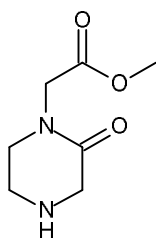
15

20



Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral)(0.24 g, 5.99 mmol) a una solución del Int. 177 (1 g; 4.99 mmol) en DMF (8 ml) y se enfrió a 0 °C en atmósfera de N₂ gaseoso. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 min. Se añadió bromoacetato de metilo (0.522 ml, 5.49 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la reacción durante la noche. Posteriormente, la reacción se inactivó rápidamente con H₂O (2 ml). Se añadió una solución acuosa saturada de NaCl (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (14 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100 % de DCM a 40 % y 60% de DCM/MeOH 9/1, v/v. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1.14 g de Int. 178 (84 %).

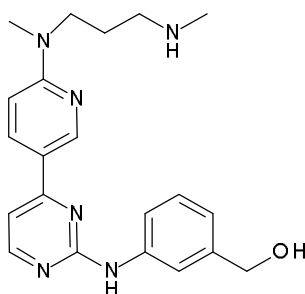
c) Preparación del Int. 179



El Int. 178 (1.14 g; 4.19 mmol) se disolvió en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10.5 ml; 41.9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió dietil éter y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró. El producto sólido se secó a vacío elevado, a temperatura ambiente. El residuo se suspendió en DCM. Se añadió la resina de intercambio iónico Amberlyst A-26 (OH) (c.s.) hasta pH básico y la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla se filtró y la resina de intercambio iónico se lavó alternando con DCM (3x 5 ml) y MeOH (2x 5 ml). Las soluciones combinadas se evaporaron para dar 0.498 g del Int. 179 (69 %).

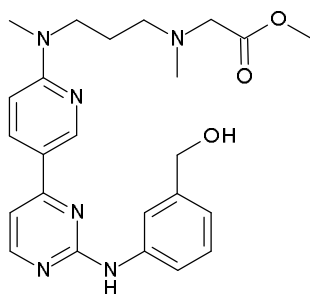
Ejemplo A13

a) Preparación del Int. 182



Se añadió 1,N3-dimetil-1,3-propanodiamina (9.05 g; 88.55 mmol) al Int. 80 (5.54 g; 17.71 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 5 h. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo se agitó con NaOH 1 M (25 ml) durante 1 h. El producto sólido se retiró mediante filtración, se lavó H₂O (50 ml) y se secó con vacío elevado, a temperatura ambiente para dar 5.95 g del Int. 182 (89 %).

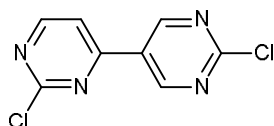
b) Preparación del Int. 183



5 El Int.182 (0.7 mg, 1.85 mmol) se suspendió en una mezcla de CH₃CN (6 ml) y DMF (2 ml). Se añadieron sucesivamente K₂CO₃ (0.282 g; 2.04 mmol) y bromoacetato de metilo (0.176 ml; 1.85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con H₂O (15 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100 % de DCM a 30 % de DCM y 70 % de DCM/MeOH 9/1 v/v. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0.512 g de Int. 183 (61 %).

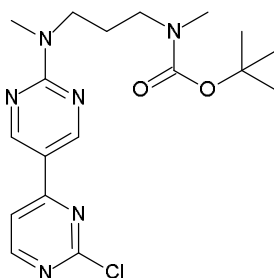
Ejemplo A14

10 a) Preparación del Int. 186



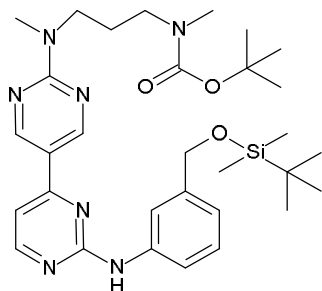
15 Se añadieron Pd(OAc)₂ (3.52 g) y PPh₃ (3.93 g) a una mezcla de ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (47.5 g; 300 mmol), 2,4-dicloropirimidina (49.16 g; 330 mmol), K₂CO₃ (124.2 g), THF (720 ml) y H₂O (750 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C. La capa orgánica se separó a 50 °C. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 30 g de Int. 186 (44 %).

b) Preparación del Int. 187



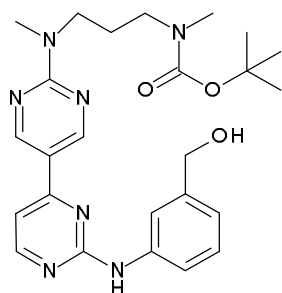
20 Se añadió gota a gota N,N'-dimetil-1,3-propanodiamina (0.512 ml; 4.096 mmol) al Int. 186 (500 mg; 2.202 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C y la reacción se agitó durante 1 h. Posteriormente, se añadió DCM (10 ml) a la mezcla de reacción. A continuación se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1.6 g; 7.331 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con diisopropil éter y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida para obtener un aceite traslúcido amarillo. Se purificó el aceite bruto utilizando cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida en fase normal SF25-60g; eluyente 2 % de MeOH en DCM. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a presión reducida. Rendimiento: 808 mg del Int. 187 as a como un producto traslúcido de color amarillo pálido (93 %).

c) Preparación del Int. 188



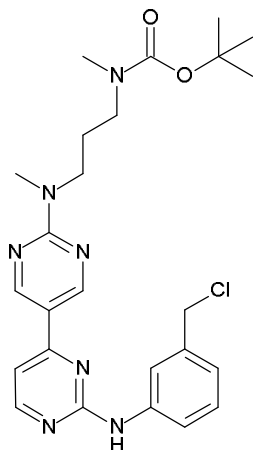
- 5 Se añadió LiHMDS (1 M en THF) (0.2 ml; 0.2 mmol) a una solución de terc-butildimetilsilil 3-aminobencil éter (30 mg; 0.126 mmol) en THF (2.5 ml) a 0 °C y la reacción se agitó durante 10 min. Posteriormente, se añadió el Int. 187 (24 mg; 0.0611 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua ácida y se extrajo con EtOAc. Se concentraron las capas orgánicas a presión reducida y el residuo se evaporó simultáneamente dos veces con tolueno. Rendimiento: 50 mg del Int. 188 como un aceite de color rojo oscuro que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.

d) Preparación del Int. 189



- 10 Se añadió ácido acético a una solución de Int. 188 (50 mg; 0.053 mmol) en una mezcla de agua (0.45 ml) y THF (0.45 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de NaOH 1 M. Se añadieron EtOAc y agua a la mezcla. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de alto
- 15 rendimiento en fase inversa en una columna Hyperprep C18 HS BDS, tamaño de poro 100 Å, tamaño de partícula 8 µm (Shandon). Fase móvil: Gradiente del 80 % de bicarbonato de amonio en H₂O (0.25 %) y 20 % de acetonitrilo, a 40% de bicarbonato de amonio en H₂O (0.25 %) y de 60% acetonitrilo en 40 min. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 71 mg de Int. 189 como un sólido de color amarillo.

e) Preparación del Int. 190

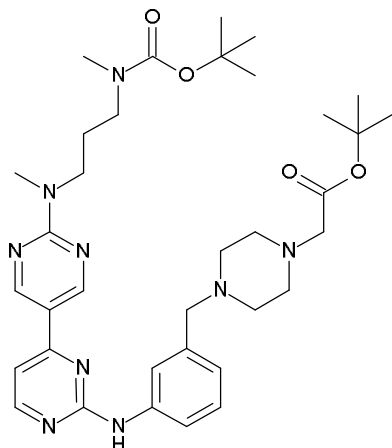


- 20 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.0573 mg, 0.74 mmol) gota a gota a una solución agitada del Int. 189 (71 mg, 0.148 mmol) y Et₃N (0.123 ml, 0.888 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Posteriormente, la mezcla se inactivó rápidamente mediante la adición de agua. El producto se extrajo

dos veces con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 10 mg del Int. 190 (9 %).

Se obtuvo el Int. 190 junto con un derivado donde el resto cloro se reemplaza por un resto de mesilato. Se usó el Int. 190 como una mezcla (no cuantificada) en la siguiente etapa de reacción.

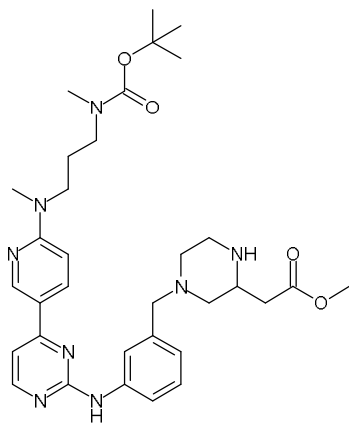
5 f) Preparación del Int. 191



10 Una solución de terc-butil éster del ácido piperazina-1-acético (10 mg; 0.0137 mmol) y del Int. 190 (11.277 mg; 0.0546 mmol) y Et_3N (0.00228 ml; 0.0164 mmol) en DMF (0.13 ml) se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó rápidamente mediante la adición de agua. El producto se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 10 mg del Int. 191.

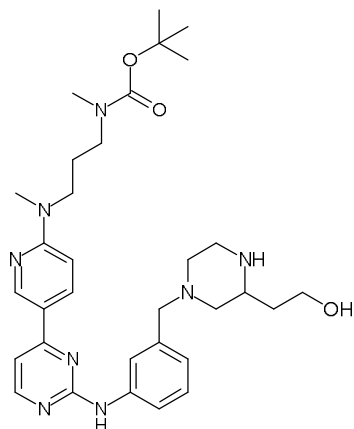
Ejemplo A15

a) Preparación del Int. 192



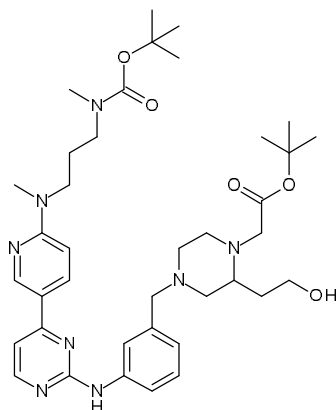
15 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.575 ml, 7.423 mmol) gota a gota a una solución agitada del Int. 122 (1.91 g, 3.711 mmol) en DCM (50 ml) y Et_3N (5.159 ml; 37.115 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Posteriormente, se añadió el Int. 142 (2.828 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación se añadió agua, y se extrajo el producto dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se usó en la etapa de reacción siguiente sin purificación adicional. Rendimiento: 3.05 g de Int. 192.

20 b) Preparación del Int. 193



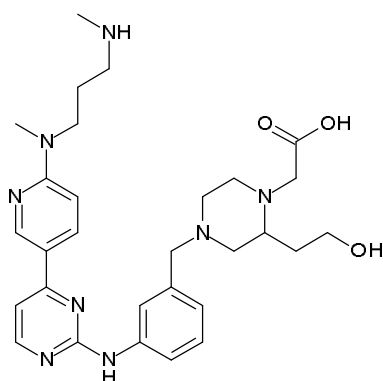
Se añadió LiBH_4 (1.422 ml, 2.844 mmol) a una solución del Int. 192 (2 g, 1,422 mmol) en THF (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 18 h y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron MeOH (10 ml) y agua (10 ml) y el producto se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en DCM y se purificó en una columna de SiO_2 , (Grace Reveleris SRC, 80 g, Si 40) en un sistema de purificación Spot II Ultimate de Armen utilizando DCM y MeOH como eluyentes, gradiente, comenzando con un 100% de DCM y a un 95% de DCM / 5% de DCM. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 316 mg del Int. 193 (utilizado tal cual en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional).

c) Preparación del Int. 194



Se añadió bromoacetato de terc-butilo (0.0474 ml, 0.321 mmol) gota a gota a una solución del Int. 193 (0.316 g) y Na_2CO_3 (0.034 g; 0.321 mmol) en DMF (134.933 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h. Posteriormente, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en DCM y se purificó en una columna de SiO_2 , (Grace Reveleris SRC, 80 g, Si 40) en un sistema de purificación Spot II Ultimate de Armen utilizando DCM y MeOH como eluyentes, gradiente: comenzando con un 100% de DCM y acabando a un 95% de DCM / 5% de MeOH. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 46 mg del Int. 194.

d) Preparación del Int. 195

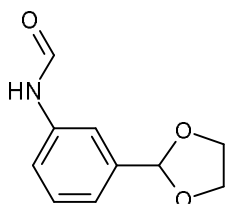


Sal de HCl

Se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano; 0.144 ml, 0.574 mmol) a una solución agitada del Int. 194 (46 g, 0.0574 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 57 mg del Int. 195 (utilizado sin purificación adicional para la preparación del Co. 63).

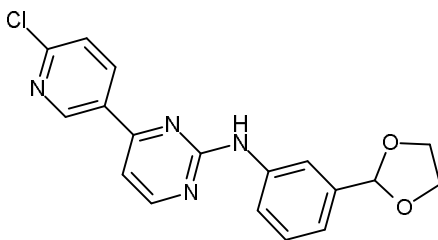
5 Ejemplo A16

a) Preparación del Int. 201



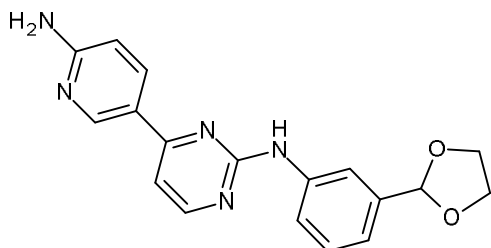
Se añadió formiato de fenilo (10.56 ml, 96.86 mmol) a una solución de 3-aminobenzaldehído etileno acetal (8 g, 48.43 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular, 20-45 μ m, 400 g, Merck; fase móvil: heptano al 90%, EtOAc al 10%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 9.3 g de Int. 201.

b) Preparación del Int. 202



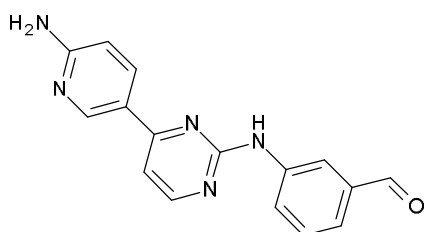
15 Se añadió NaH (al 60% en aceite) (955 g, 23.887 mmol) en porciones a una solución del Int. 201 (3.85 g; 19.906 mmol) en DMF (70 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. A continuación se añadió 2-cloro-4-(6-cloro-3-piridinil)-pirimidina (4.5 g; 19.906 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 22.2 ml de una solución de NaOH 2 N en H₂O y 30 ml of MeOH y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con
20 agua, se extrajo dos veces con DCM, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante LC preparativa en SiOH Irregular 20-45 µm 450 g MATREX: Fase móvil (50% de heptano, 50% de EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 4.06 g de Int. 202 (58 %).

c) Preparación del Int. 203



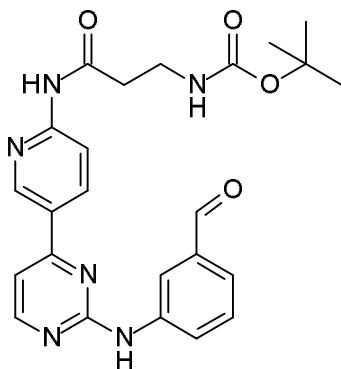
- 5 Se añadió amoníaco (50 ml; condensado a -78 °C) al Int. 202 (4 g; 11.274 mmol) in THF (35 ml) en un recipiente precintado. La mezcla se agitó a 150 °C durante 15 horas , a una presión de 82 bares (8200 kPa). Se retiró mediante filtración un precipitado y se secó para dar 2.4 g del Int. 203 en forma de un sólido de color marrón (64%). El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante LC preparativa en SiOH irregular 15-40 µm 300 g MERCK. Fase móvil: NH₄OH, DCM, MeOH 0.1/97/3. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1.2 g de Int. 203 (32 %).

d) Preparación del Int. 204



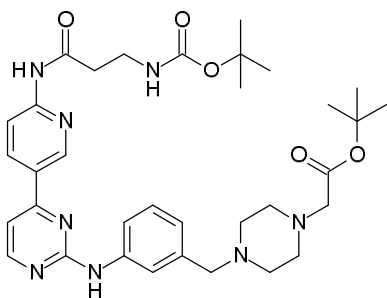
- 10 Una solución del Int. 203 (3.3 g; 8.561 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (1.68 g; 8.561 mmol) en acetona (50 ml) y agua(10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se diluyó con DCM y K₂CO₃ al 10 % en H₂O. Se decantó la fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2.5 g de Int. 204 (100 %).

e) Preparación del Int. 205



- 15 Una solución del Int. 204 (2.5 g; 8.582 mmol), *N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-β-alanina, (4.9 g; 25.746 mmol), HATU (9.8 g; 25.746 mmol), y Et₃N (8.4 ml; 60.073 mmol) en THF (100 ml) se agitó a reflujo durante 14 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa orgánica se decantó, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante LC preparativa en SiOH irregular 15-40 µm 300 g MERCK. Fase móvil: DCM al 98%, MeOH al 2%. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 6 g del Int. 205 (100%).

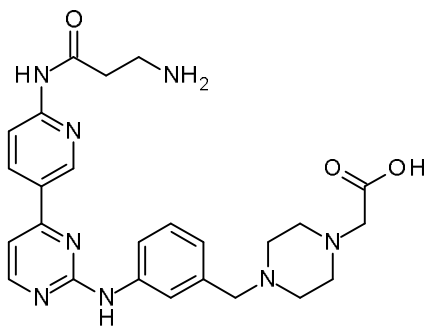
f) Preparación del Int. 206



La reacción se llevó a cabo en un aparato microondas (Biotage) en un tubo precintado, (monomodo 400 W).

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1.7 mg, 7.823 mmol) a una solución agitada del Int. 205 (3.6 g, 5.215 mmol) y terc-butil éster del ácido piperazina-1-acético (2.1 g, 10.43 mmol) en DCE (16 ml) y DIPEA (1.8 ml, 10.43 mmol). Se agitó la mezcla a 120 °C durante 20 minutos. Se añadieron agua, K₂CO₃ al 10 % en H₂O y DCM. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante LC preparativa en SiOH irregular 15-40 µm 300 g MERCK. Fase móvil: NH₄OH, DCM, MeOH 0.5/96/4. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 285 mg del Int. 206.

g) Preparación del Int. 207

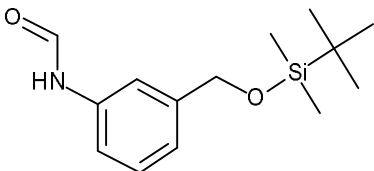


Sal de TFA

Se añadió TFA (6.6 ml, 85.864 mmol) a una solución del Int. 206 (270 mg, 0.417 mmol) en DCM (8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó para dar el intermedio 207 como aceite de color marrón que se utilizó tal cual en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

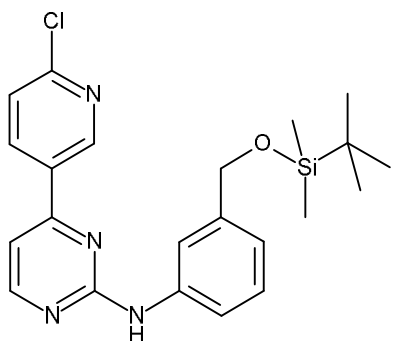
Ejemplo A17

a) Preparación del Int. 208



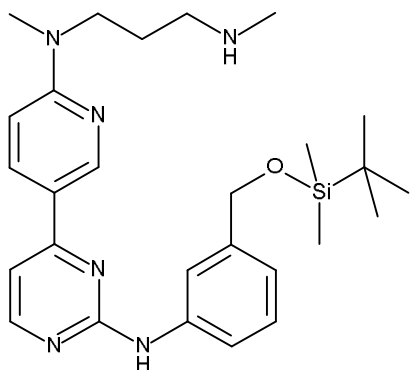
Se añadió formiato de fenilo (10.6 ml, 96.876 mmol) a una solución de la 3-[[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]anilina (Journal of Medicinal Chemistry (2009), 52(23), 7503-7511) (11.5 g; 48.438 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en SiOH Irregular, 15-40 µm, 330 g. Fase móvil: heptano al 80%, EtOAc al 20%. Se recogieron las fracciones puras y se eliminó el disolvente al vacío. Rendimiento: 2.7 g (21 %) del Int. 208, y 18.7 g del material impuro. El material impuro se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en SiOH Irregular 20-45 µm 450 g MATREX. Fase móvil: heptano al 75%, EtOAc al 25%. Se recogieron las fracciones puras y se eliminó el disolvente al vacío. Rendimiento: 9.4 g (73 %) del Int. 208.

b) Preparación del Int. 209



Se llevó a cabo la reacción 5 veces sobre cantidades similares del Int. 208 (10 g; 37.675 mmol). Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite) (9 g, 226.05 mmol) a una solución del Int. 208 (50 g; 188.375 mmol) en DMF (600 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos y a continuación se añadió 2-cloro-4-(6-cloropiridin-3-il)pirimidina (Journal of Organic Chemistry (2002), 67(21), 7541-7543) (42.6 g; 188.375 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadieron una solución de NaOH 2 N en agua (60 ml) y MeOH (80 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en SiOH Irregular, 20-45 µm, 1000 g, DAVISIL. Fase móvil: heptano al 70%, EtOAc al 30%). Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 61.7 g de Int. 209 (77 %).

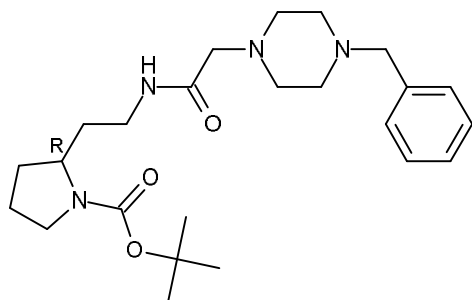
c) Preparación del Int. 311



Una mezcla del Int. 209 (10 g; 23.42 mmol) y de la N,N'-dimetil-1,3-propano diamina (11.8 ml; 93.67 mmol) se agitó a 135 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en SiOH Irregular, 20-45 µm, 450 g, MATREX. Fase móvil: NH₄OH, DCM, MeOH 1/90/10. Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para obtener 9.58 g del Int. 311.

Ejemplo A18

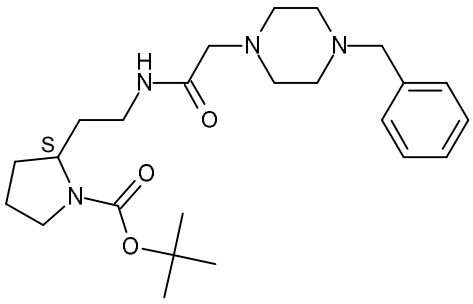
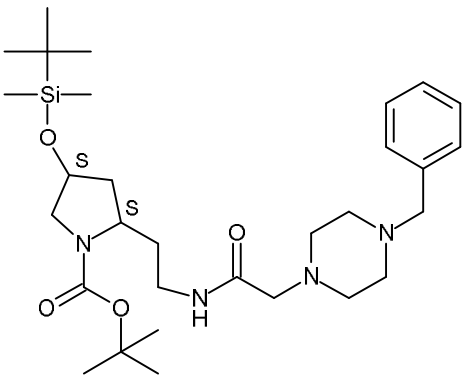
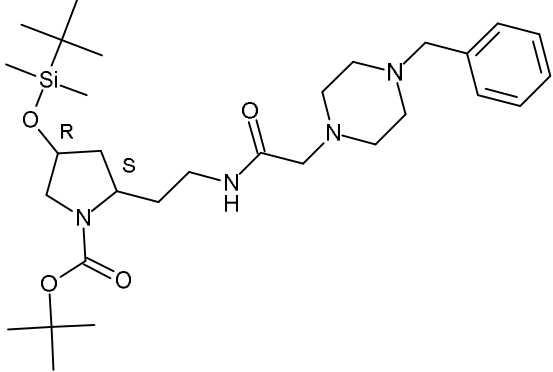
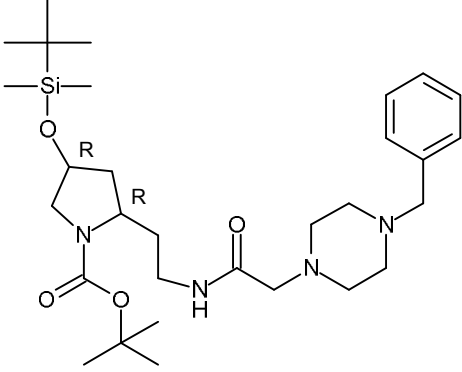
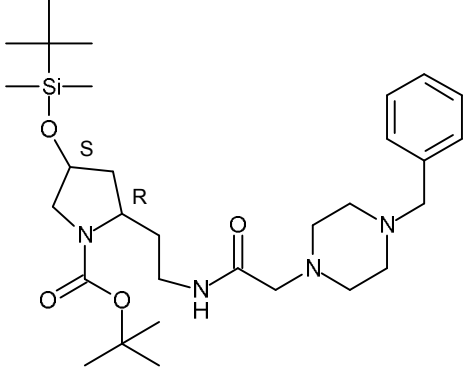
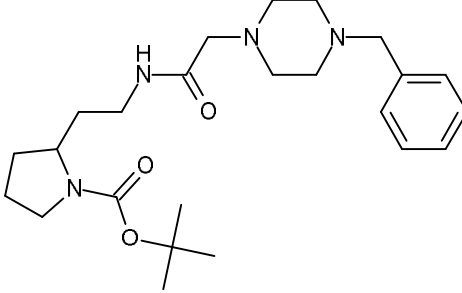
a) Preparación del Int. 210



Una solución de cloruro de cloroacetilo (1 ml, 12.74 mmol) en ACN (8 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de (2R)-2-(2-aminoetil)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo (2.1 ml, 9.80 mmol) y Et₃N (2.7 ml, 19.60 mmol) en ACN (24 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se

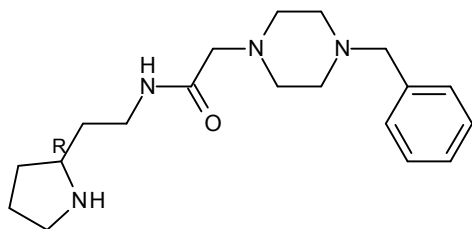
añadió 1-bencilpiperazina (5.1 ml; 29.40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en SiOH Irregular, 20-45 µm, 450 g, MATREX. Fase móvil: NH₄OH, DCM, MeOH 0.5/95/5. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. El residuo oleoso (marrón) se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en SiOH Irregular, 20-45 µm, 450 g, MATREX. Fase móvil: NH₄OH, DCM, MeOH 0.5/95/5. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 3.2 g de Int. 210 (76 %).

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 210:

 Int. 217 (procedente de S)-2-(aminoetil)-1-N-boc-pirrolidina y 1-bencilpiperazina; utilizado para el Int. 218)	 Int. 225 (procedente del Int. 224 y de 1-bencilpiperazina; utilizado para el Int. 226)
 Int. 237 (procedente del Int. 236 y de 1-bencilpiperazina; utilizado para el Int. 238)	 Int. 245 (procedente del (2R,4R)-2-(2-aminoetil)-4-[(<i>tert</i>-butildimetil-silil)oxil]pirrolidina-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo (documento WO2010138666) y la 1-bencilpiperazina; utilizado para el Int. 246)
 Int. 258 (procedente del Int. 257 y de 1-bencilpiperazina; utilizado para el Int. 280)	 Int. 279 (procedente del 2-(2-aminoetil)-1-pirrolidinacarboxilato y 1-bencilpiperazina; utilizado para el Int. 280)

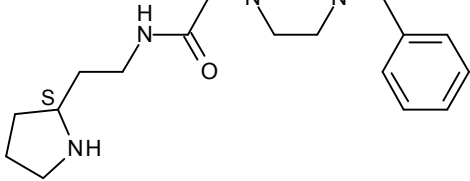
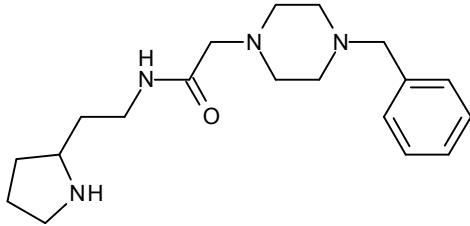
bencilpiperazina; utilizado para el Int. 259)	
---	--

b) Preparación del Int. 211

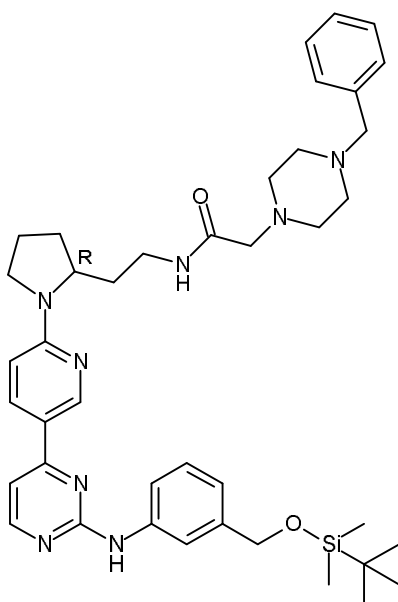


Se añadió TFA (11 ml, 145.85 mmol) a una solución del Int. 210 (3.14 g, 7.29 mmol) en DCM (50 ml) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió más TFA (30 eq.; 16.3 ml; 218.77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron agua y K₂CO₃ sólido. La mezcla se extrajo con DCM, la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en sílice, 15-40 µm, 80 g. Fase móvil: Gradiente de DCM, MeOH, NH₄OH 95/5/0.1 a DCM, MeOH, NH₄OH 90/10/0.1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1.9 g de Int. 211 (79 %).

- 10 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 211:

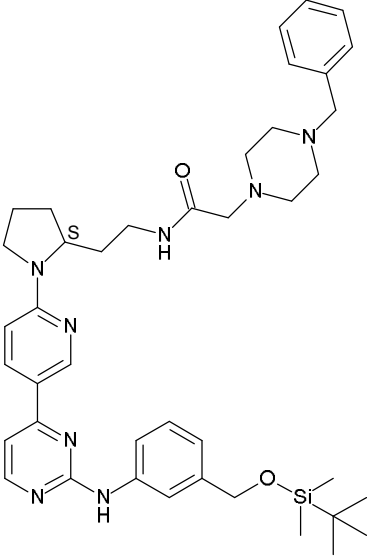
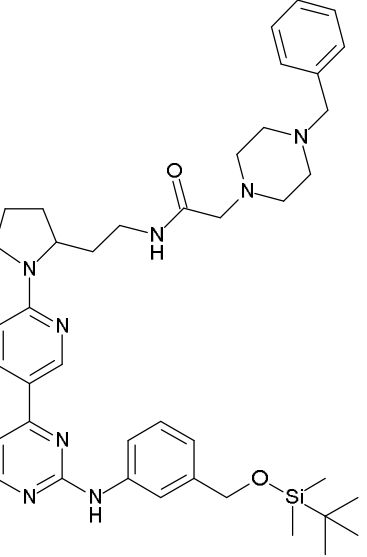
 Int. 218 (procedente del Int. 217; utilizado para el Int. 219)	 Int. 280 (procedente del Int. 279; utilizado para el Int. 281)
---	---

c) Preparación del Int. 212



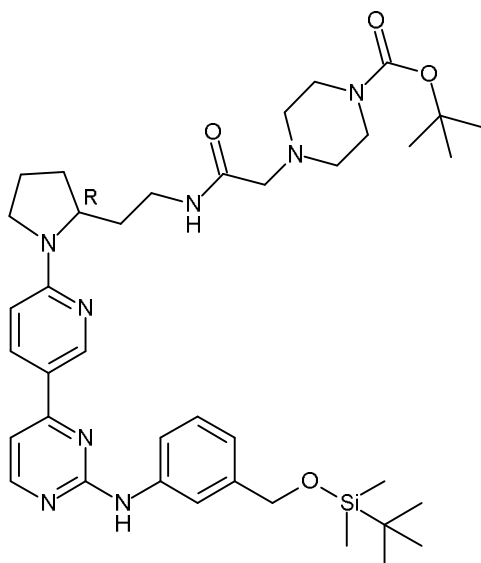
5 Una solución del Int. 209 (500 mg, 1.17 mmol), el Int. 211 (697 mg; 2.11 mmol) y K_2CO_3 (809 mg; 5.86 mmol) en DMF (800 μ L) se agitaron a 100 °C durante 18 h. Se añadieron agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en SiOH irregular, 15-40 μ m, 300 g, MERCK. Fase móvil: Heptano al 40%, MeOH al 10%, EtOAc al 50%. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en SiOH irregular 15-40 μ m 300 g MERCK. Fase móvil: Heptano al 40%, MeOH al 10%, EtOAc al 50%. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 637 mg del Int. 212 (75 %).

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 212:

 Int. 219 (procedente del Int. 218 y del Int. 209; utilizado para el Int. 220)	 Int. 281 (procedente del Int. 280 y del Int. 209; utilizado para el Int. 282)
---	--

10

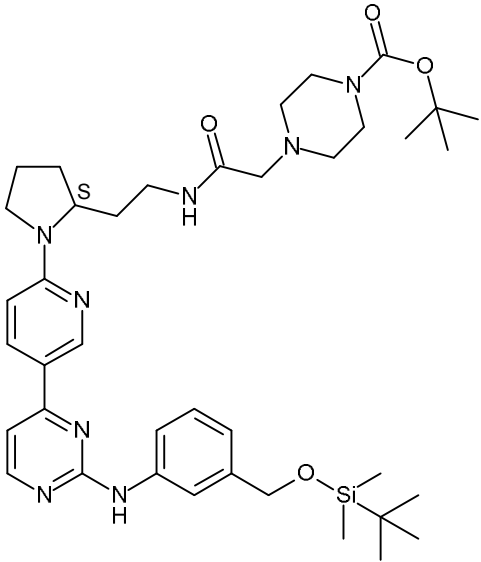
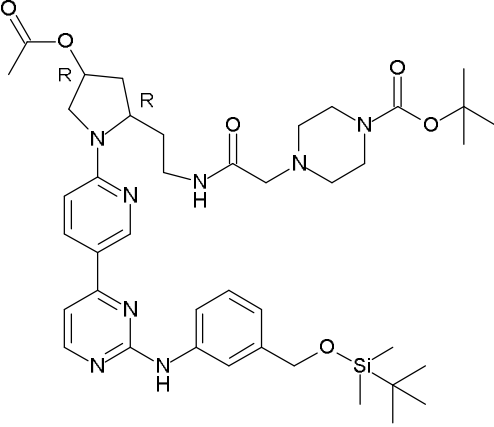
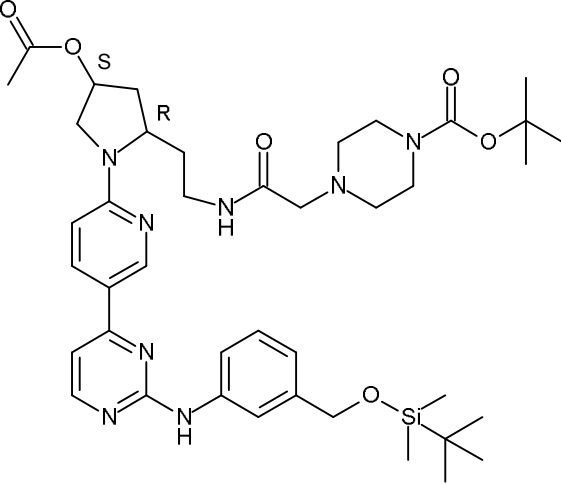
d-1) Preparación del Int. 213



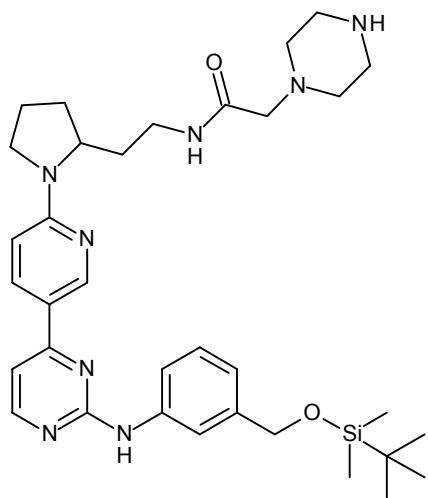
15 Una suspensión del Int. 212 (633 mg; 0.88 mmol), anhídrido de terc-butiloxycarbonilo (230 mg; 1.05 mmol) y Pd/C (10 %) como un catalizador (63 mg) en MeOH (6.5 ml) se hidrogenó en atmósfera de H_2 de 5 bares (500 kPa) a 50 °C en un recipiente precintado durante 12 h. El catalizador se retiró mediante filtración sobre un lecho de Celite®. El Celite® se lavó con una mezcla de DCM/MeOH (3x). El filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante

cromatografía líquida preparativa en sílice, 15-40 μm , 30 g. Fase móvil: Gradiente de DCM, MeOH, NH_4OH 99/1/0.1 a DCM, MeOH, NH_4OH 97/3/0.1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 298 mg del Int. 213 como un aceite de color amarillo (46 %).

5 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 213:

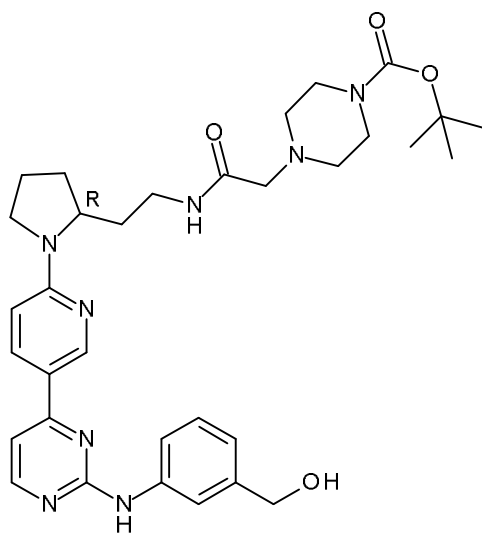
 Int. 220 (procedente del Int. 219; utilizado para el Int. 221)	 Int. 249 (procedente del Int. 248; utilizado para el Int. 250)
 Int. 263 (procedente del Int. 262; utilizado para el Int. 264)	

d-2) Preparación del Int. 282



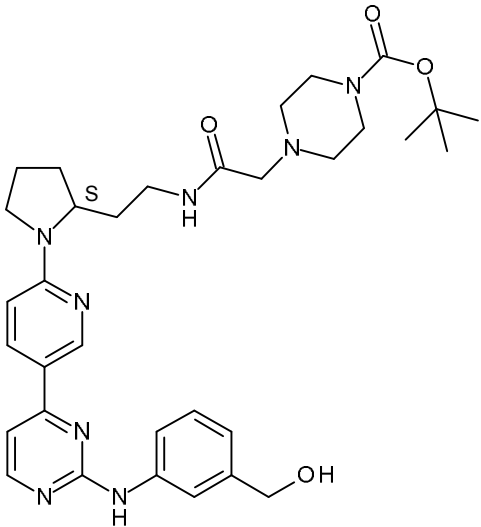
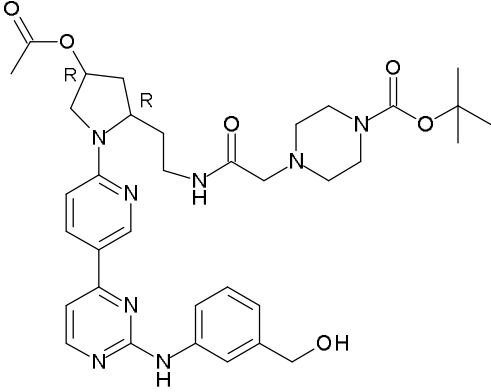
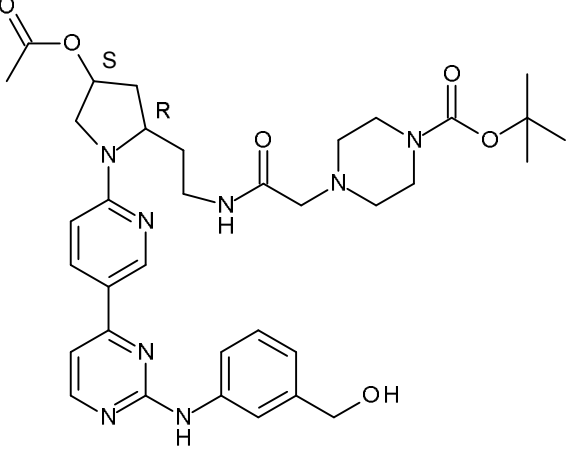
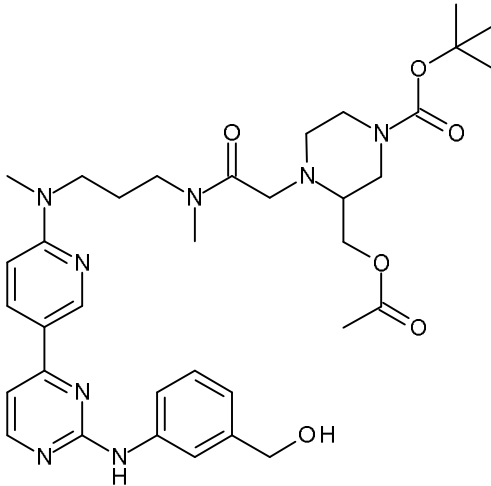
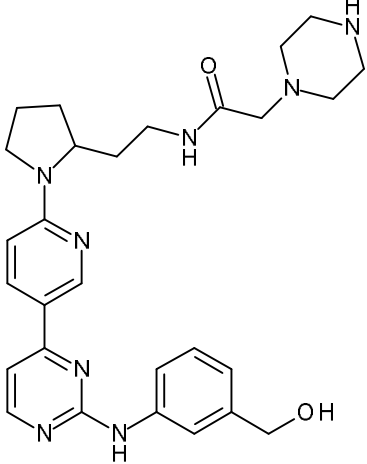
5

e) Preparación del Int. 214



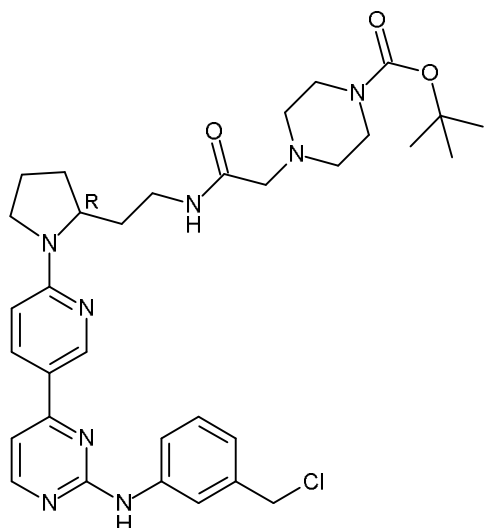
10

15

 Int. 221 (procedente del Int. 220; utilizado para el Int. 222)	 Int. 250 (procedente del Int. 249; utilizado para el Int. 251)
 Int. 264 (procedente del Int. 263; utilizado para el Int. 265)	 Int. 276 (procedente del Int. 275; utilizado para el Int. 277)
 Int. 283 (procedente del Int. 282; utilizado para el Int. 284)	

284)

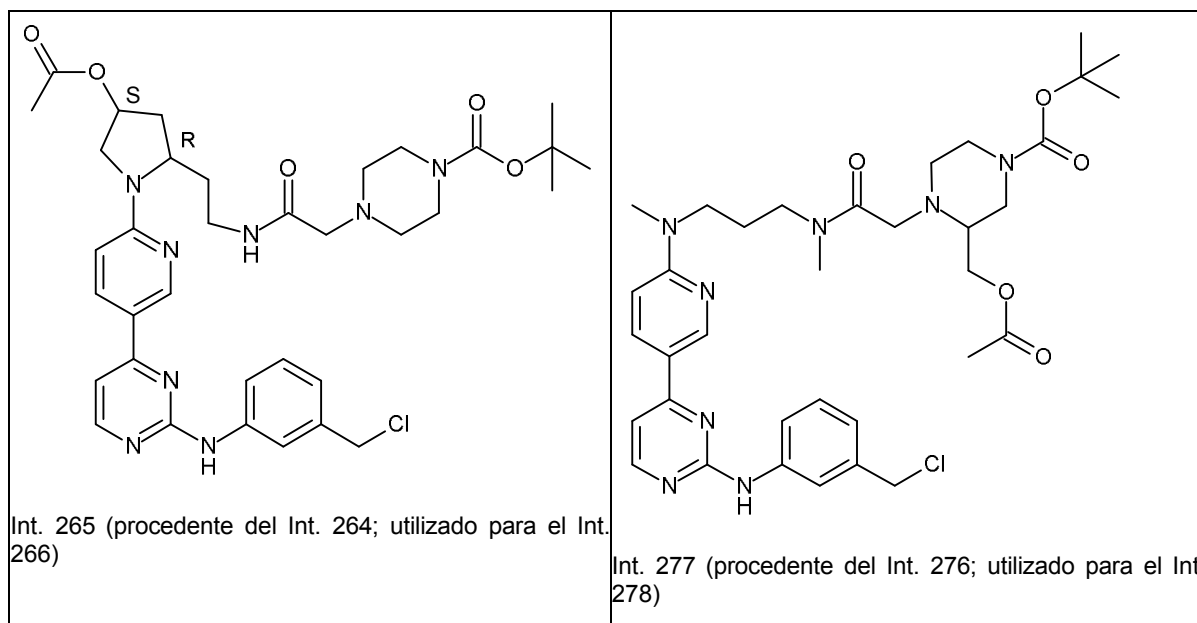
f) Preparación del Int. 215



5 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (117 μ l; 1.52 mmol) gota a gota a una solución del Int. 214 (187 mg; 0.30 mmol) y DIPEA (265 μ l; 1.52 mmol) en DCM (7.3 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua. Se extrajo la mezcla con DCM (2x). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 303 mg del Int. 215 como un aceite de color naranja que se usó tal cual sin purificación adicional para la siguiente etapa de reacción.

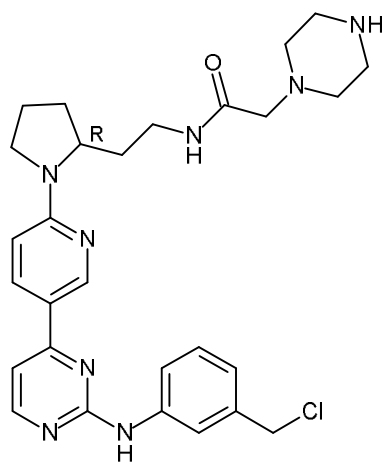
10 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 215:

Int. 222 (procedente del Int. 221; utilizado para el Int. 223)	Int. 251 (procedente del Int. 250; utilizado para el Int. 252)
---	---



Los Int. 215, 222, 251, 277 y 265 se obtuvieron normalmente junto con un derivado de estos compuestos donde el resto de cloro se reemplaza por un resto de mesilato. Estos intermedios se utilizaron como mezclas (no cuantificadas) en la siguiente etapa de reacción.

g-1) Preparación del Int. 216



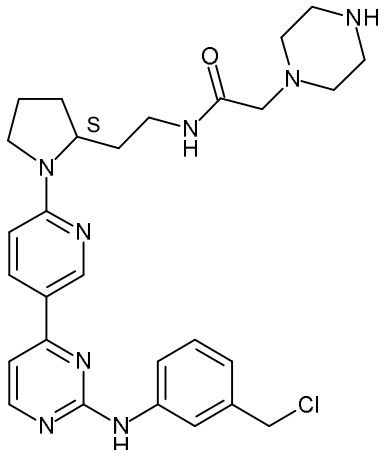
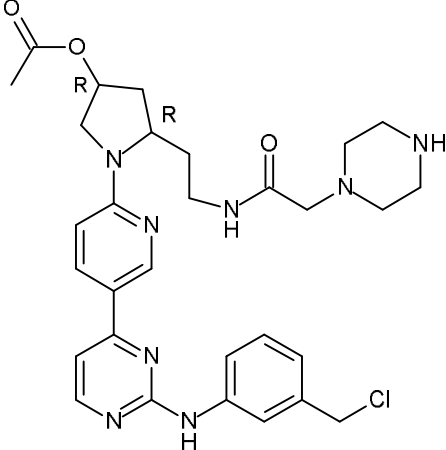
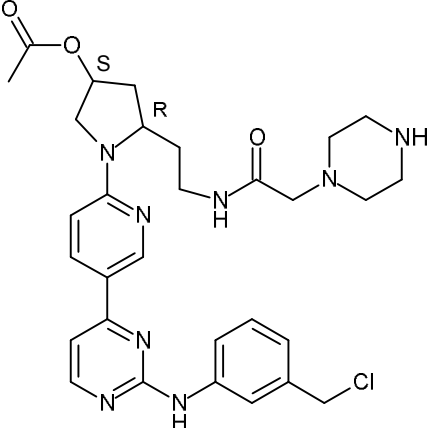
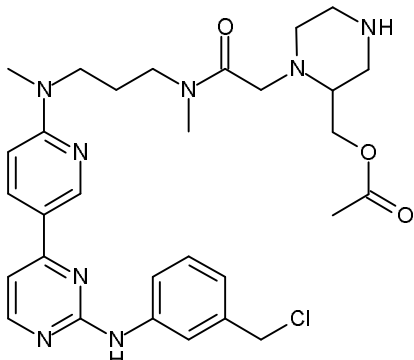
5

Sal de TFA

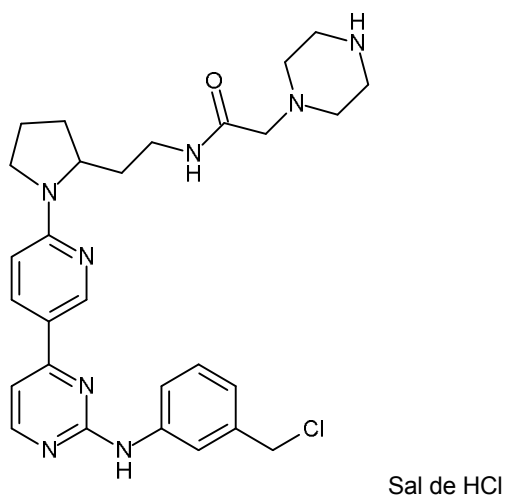
Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) gota a gota a una solución del Int. 215 (303 mg, en bruto) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se capturó en DCM, y se evaporó el disolvente (repetido 3 x). Rendimiento: 600 mg del Int. 216 como una aceite de color amarillo, que se usó tal cual sin purificación adicional para la siguiente etapa de reacción (la síntesis del compuesto 86).

10

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 216:

 Sal de TFA Int. 223 (procedente del Int. 222, utilizado para Co. 88)	 Sal de TFA Int. 252 (procedente del Int. 251; utilizado para el Int. 253)
 Sal de TFA Int. 266 (procedente del Int. 265; utilizado para el Int. 267)	 Sal de TFA Int. 278 (procedente del Int. 277; utilizado para el compuesto 93)

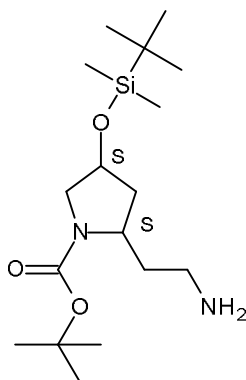
g-2) Preparación del Int. 284



Se añadió cloruro de tionilo (1.65 ml, 22.55 mmol) gota a gota a una solución agitada del Int. 283 (233 g, 0.45 mmol) en DCE (54 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. Se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar 387 mg del Int 284 (utilizado para la síntesis del compuesto 87).

Ejemplo A19

5 a) Preparación del Int. 224

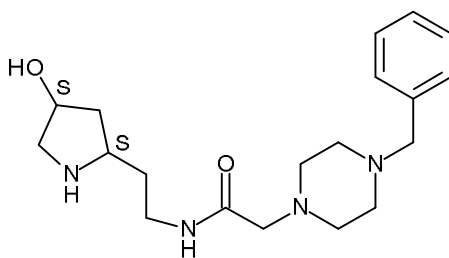


Una suspensión de (2S,4S)-2-(cianometil)-4-[[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (documento WO/2009026197) (4.59 g; 13.48 mmol), níquel de Raney como catalizador (4.8 g) y Et₃N (3.75 ml; 26.96 mmol) en MeOH (25 ml) se hidrogenó durante la noche en una atmósfera de H₂ de 3.5 bar (350 kPa) a temperatura ambiente en un recipiente precintado. El catalizador se retiró mediante filtración sobre un lecho de Celite®. El Celite® se lavó con DCM y MeOH (3x). El filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en SiOH Irregular, 20-45 µm, 450 g, MATREX. Fase móvil NH₄OH, DCM, MeOH 0.6/90/10. Las fracciones deseadas se recojieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2.65 g de Int. 224 (57 %).

b) Preparación del Int. 225

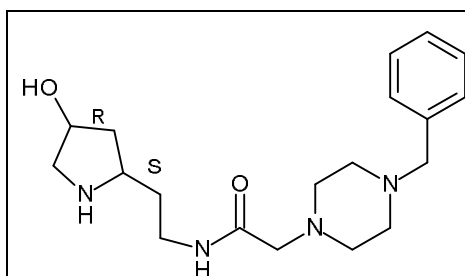
15 Véase en la tabla del Ejemplo A18.a

c) Preparación del Int. 226

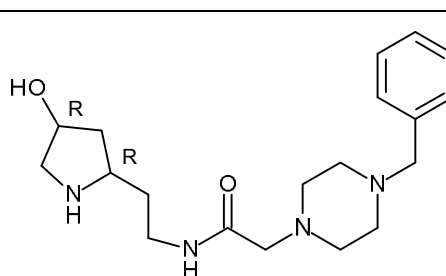


Se agitó una suspensión del Int. 225 (2.47 mg; 4.404 mmol) en HCl 5 M (17.6 ml) a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con diisopropiléter. El precipitado (amarronado) se retiró por filtración y se
20 disolvió en una mezcla de DCM/MeOH. Se evaporó la solución (35 °C) para dar 2 g del Int. 226.

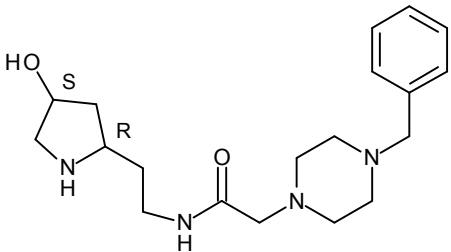
Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 226:



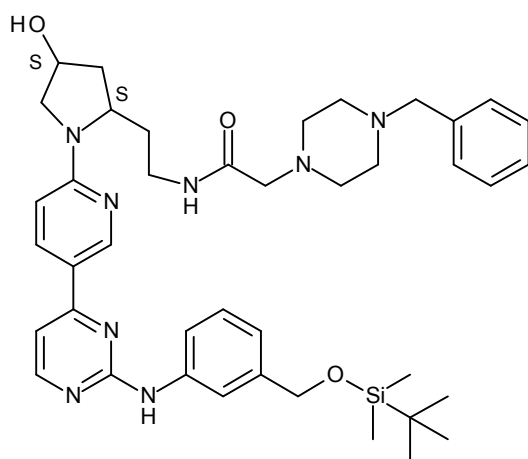
Int. 238 (procedente del Int. 237; utilizado para el Int.



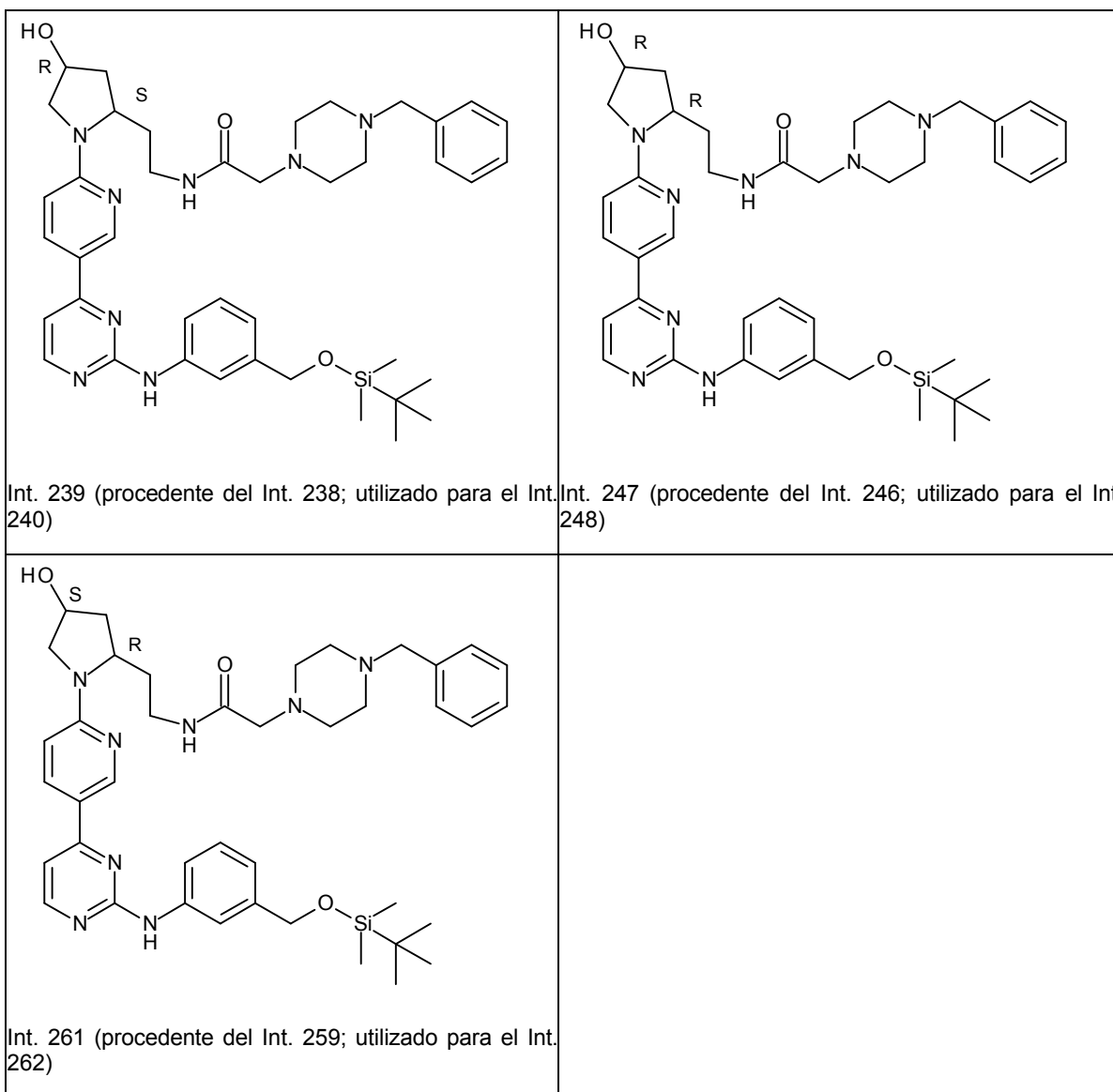
Int. 246 (procedente del Int. 245; utilizado para el Int.

238)	247)
 Int. 259 (procedente del Int. 258; utilizado para el Int. 261)	

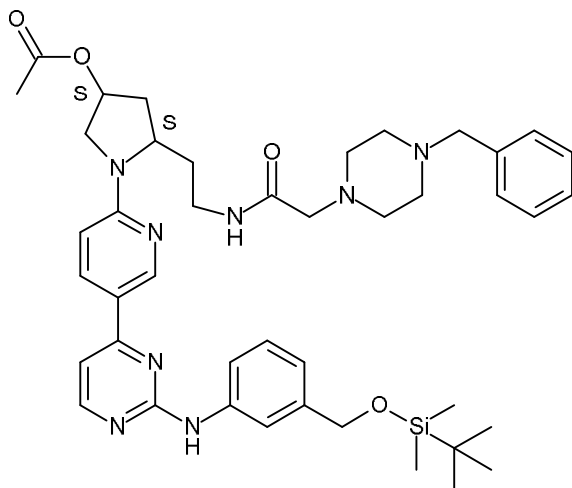
d) Preparación del Int. 227



- 5 Una suspensión del Int. 226 (1.9 g; 5.045 mmol), Na₂CO₃ (1.7 g; 16.144 mmol) en DMSO (3.8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación se añadió el Int. 209 (862 mg, 2.018 mmol) a la mezcla de reacción. La solución se agitó a 130 °C durante 18 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla dos veces con DCM, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g, MERCK. Fase móvil: NH₄OH, DCM, MeOH 0.5/95/5. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 1 g del Int. 227 (67%).
- 10 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 227:

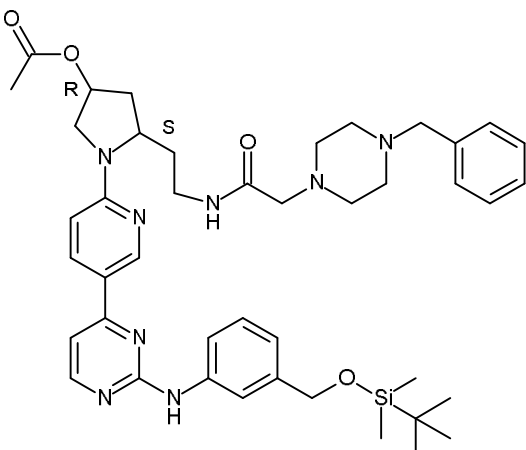
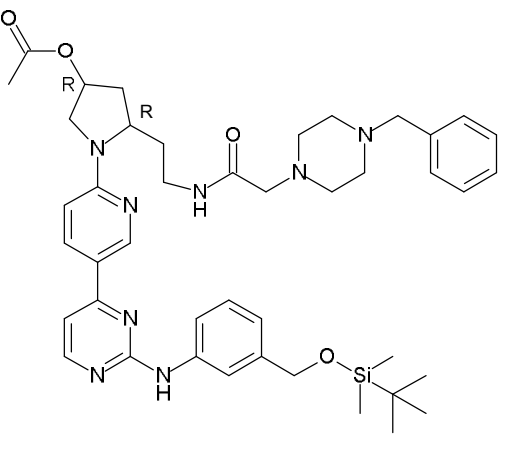
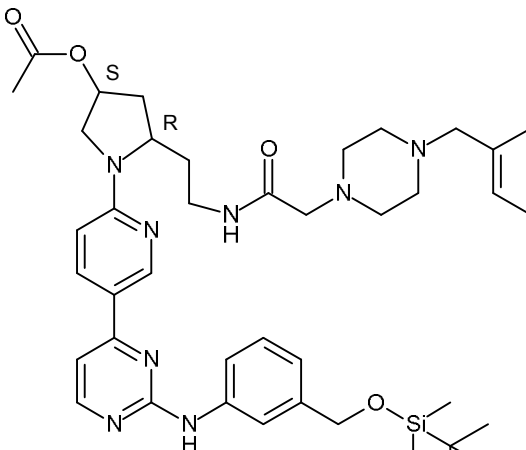


e) Preparación del Int. 228



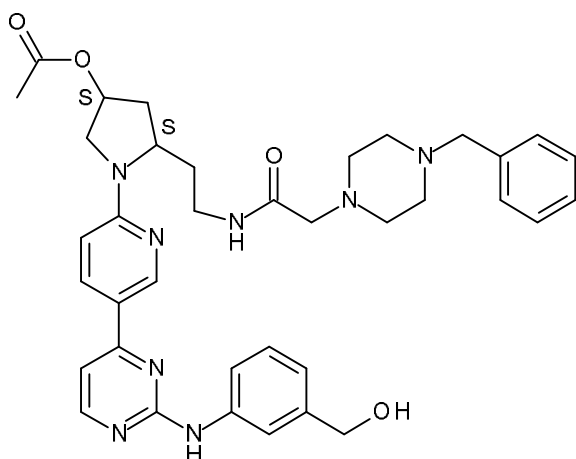
5 Se añadió anhídrido acético (192 μ l; 2 mmol) a una solución del Int. 227 (1 g, 1.4 mmol) piridina (164 μ l; 2 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (17 mg; 0.14 mmol) en DCM (2.6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (2 x). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa (en sílice Stability de 5 μ m y 150 x 30.0 mm). Fase móvil: Gradiente de NH_4OH , DCM, MeOH 0/100/0 a NH_4OH , DCM, MeOH 0.5/95/5. Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 492 mg del Int. 228 (46 %).

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 228:

 Int. 240 (procedente del Int. 239; utilizado para el Int. 241)	 Int. 248 (procedente del Int. 247; utilizado para el Int. 249)
 Int. 262 (procedente del Int. 261; utilizado para el Int. 263)	

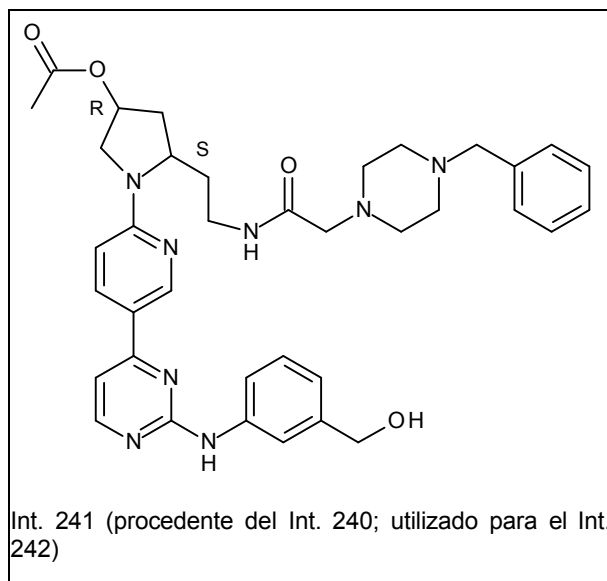
10

f) Preparación del Int. 229

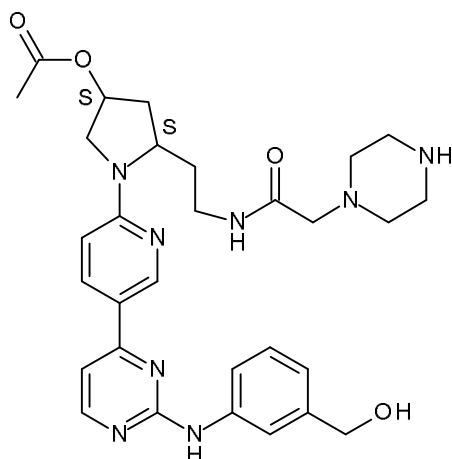


Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (1.3 ml; 1.3 mmol) gota a gota a una solución del Int 228 (492 mg; 0.63 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron agua y una solución acuosa de NH₄Cl al 10 %. Se extrajo la mezcla con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa (en sílice Stability de 5µm 150x30.0 mm). Fase móvil: Gradiente de NH₄OH, DCM, MeOH 0/100/0 a NH₄OH, DCM, MeOH 0.7/90/10. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 476 mg del Int. 229.

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 229:

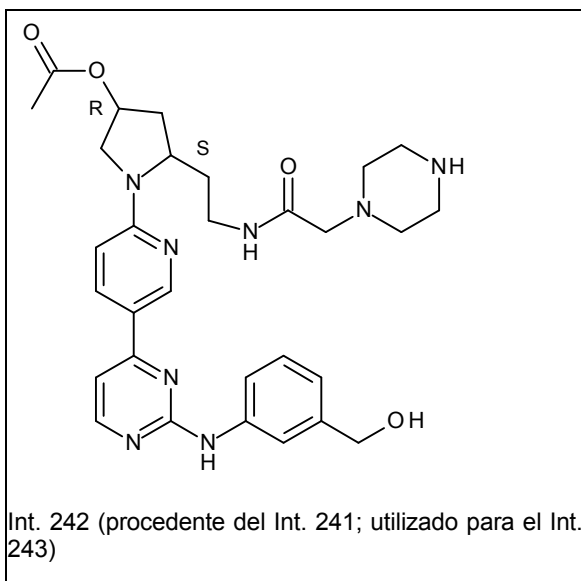


g) Preparación del Int. 230

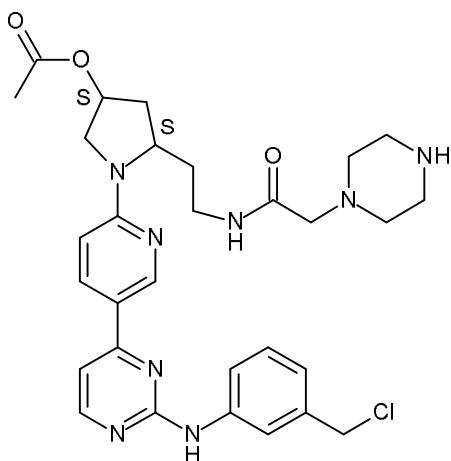


Se hidrogenó una suspensión del Int. 229 (476 mg; 0.72 mmol) y Pd/C (10 %) como catalizador (50 mg) en MeOH (15 ml) bajo atmósfera de H₂ de 4 bares (400 kPa) a 30 °C en un recipiente precintado durante 12 h. el catalizador se retiró mediante filtración sobre un lecho de Celite®. El Celite® se lavó con una mezcla de DCM/MeOH (3x). El filtrado se evaporó. Rendimiento: 398 mg del Int. 230.

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 230:



h) Preparación del Int. 231

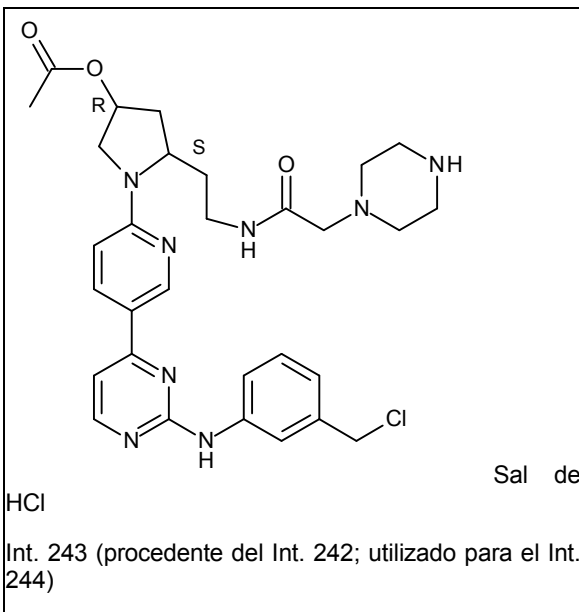


Sal de HCl

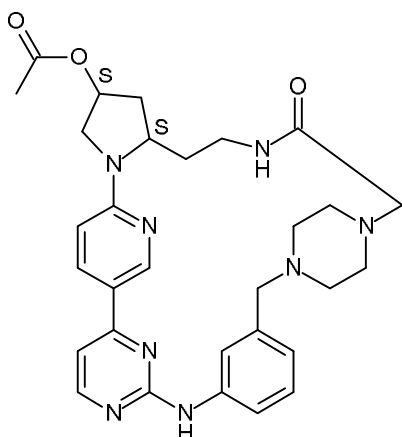
Se añadió cloruro de tionilo (2 ml, 28 mmol) gota a gota a una solución agitada del Int. 230 (350 g, 0.56 mmol) en DCE (80 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 h. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. Rendimiento: 393 mg del Int. 231 que se usó tal cual sin purificación adicional para la siguiente etapa de reacción.

5

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 231:



i) Preparación del Int. 232



5

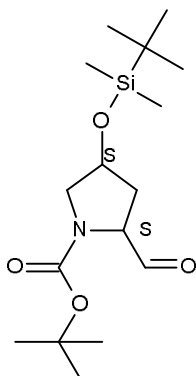
Se añadió K_2CO_3 (1.7 g; 12 mmol) a una solución del Int. 231 (393 mg) en DMF (130 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se capturó en agua, se extrajo dos veces con DCM, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en SiOH irregular, 15-40 μm , 30 g, MERCK. Fase móvil: $NH_4OH/DCM/MeOH$ 0.3/97/3. Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 110 mg del Int. 232.

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 232:

Int. 244 (procedente del Int. 243, utilizado para Co. 90)	Int. 253 (procedente del Int. 252, utilizado para Co. 91)
Int. 267 (procedente del Int. 266, utilizado para Co. 96)	

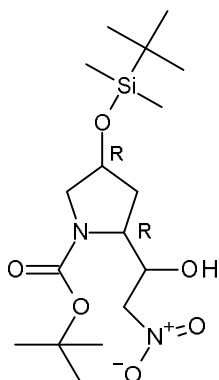
Ejemplo A20

a-1) Preparación del Int. 260



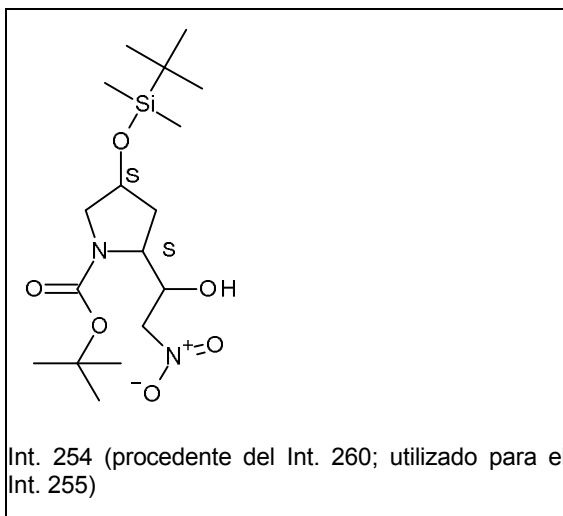
5 Se añadió borohidruro de litio (69 ml; 138 mmol; 2 M en THF) a una solución agitada del 1-(1,1-dimetiletil) 2-metil éster del ácido (2S,4S)-4-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-1,2-pirrolidinadicarboxílico, (32 g, 89 mmol) en THF (58 ml) a 0-5 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. Se añadió hielo y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de NH₄Cl al 10 %, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo (29.8 g) se disolvió en DMSO (27 ml) y DCM (123 ml) a 0°C en atmósfera de N₂. Se añadieron Et₃N (21.5 ml; 154.59 mmol) y a continuación trióxido de piridina azufre (48-50 %) (19.7 g; 123.67 mmol) a la solución agitada en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió EtOAc. La mezcla se lavó en primer lugar con HCl 0.5 N. y a continuación con salmuera. Posteriormente, la mezcla se evaporó. El residuo se capturó en Et₂O/heptano 70/30, se lavó sucesivamente con HCl 1 M y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 9.76 mg del Int. 260 como un aceite incoloro que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción (preparación del Int. 254).

15 a-2) Preparación del Int. 233

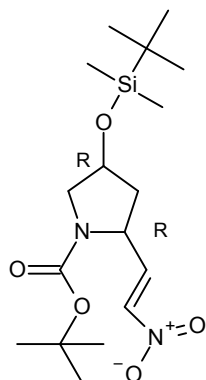


20 Se añadió Et₃N (1.9 ml; 13.4 mmol) gota a gota a una solución agitada del 1,1-dimetiletil éster del ácido (2R,4R)-4-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-formil-1-pirrolidinadicarboxílico, (4.4 g; 13.4 mmol) (Bioorganic & Medicinal Chemistry 10 (2002) 1595–1610) en nitrometano (22 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en tolueno y se evaporó tres veces para dar 5.2 g del Int. 233 que se usó tal cual sin purificación adicional para la siguiente etapa de reacción.

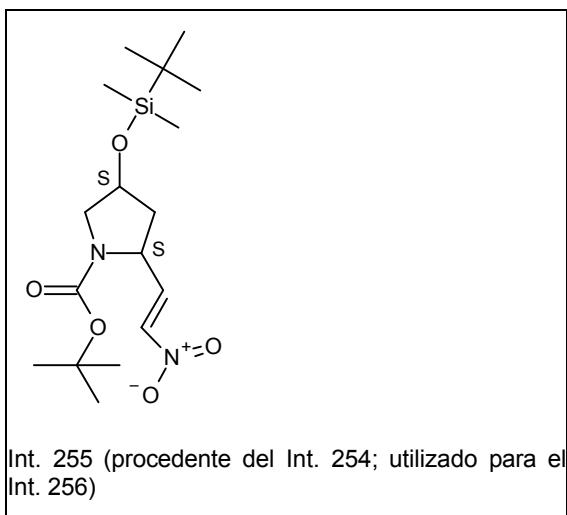
Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 233:



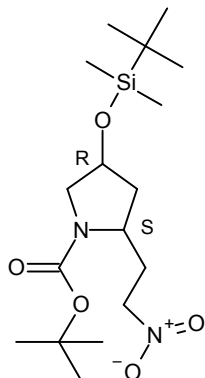
b) Preparación del Int. 234



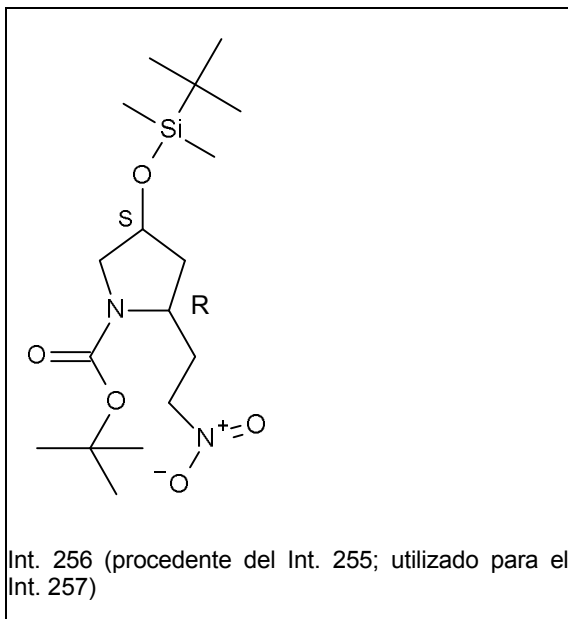
- 5 Se añadió una solución de SOCl_2 (1.3 ml; 17 mmol) en DCM (20 ml) gota a gota a una solución agitada del Int. 233 (5.2 g) y Et_3N (7.4 ml; 53 mmol) en DCM (65 ml) a -78°C durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 15 minutos más. Se evaporó el disolvente. Se capturó el residuo en Heptano/EtOAc (70/30). El precipitado se retiró mediante filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en SiOH Irregular, 20-45 μm , 450 g, MATREX. Fase móvil: heptano al 70%, EtOAc al 30%. Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para obtener 3.1 g del Int. 234.
- 10 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 234:



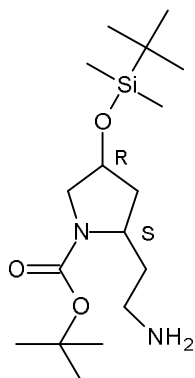
c) Preparación del Int. 235



- 5 Se añadió agua destilada (25 ml) a una suspensión de NaBH_4 (1.6 g, 41.6 mmol) en THF (150 ml) a -20°C en atmósfera de N_2 . Se añadió gota a gota una solución del Int. 234 (3.1 g, 8.3 mmol) en THF (26 ml) a -20°C durante 30 minutos. Tras 30 minutos más, la reacción fría se inactivó cuidadosamente de forma rápida con HCl 1 N en H_2O (30 ml). A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La solución se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en SiOH irregular, 15-40 μm , 300 g, MERCK. Fase móvil: heptano al 85%, EtOAc al 15%. Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 2.4 g del Int. 235 (77%).
- 10 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 235:

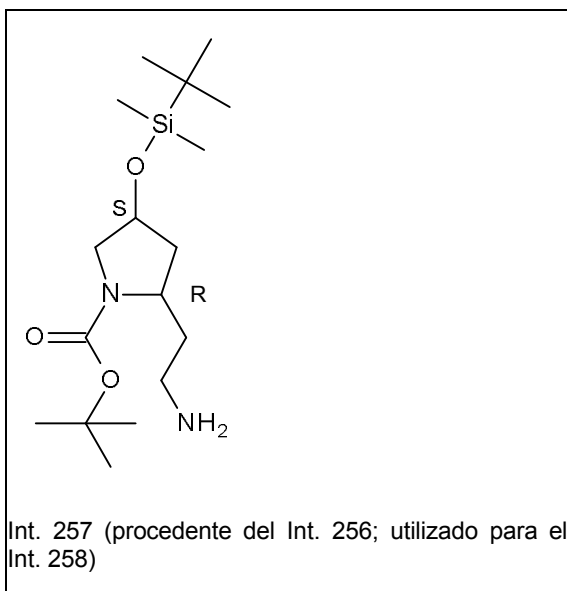


d) Preparación del Int. 236



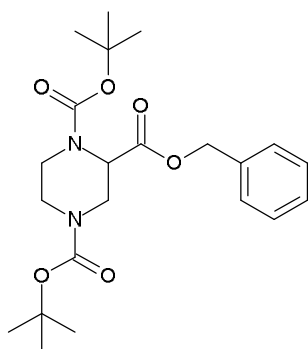
Se hidrogenó una suspensión del Int. 235 (2.4 g; 6.4 mmol) y de níquel Raney como catalizador (2.2 g) en EtOH (22 ml) en una atmósfera de H₂ de 3.5 bares (350 kPa) a temperatura ambiente en un recipiente precintado. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. El catalizador se retiró mediante filtración sobre un lecho de Celite®. El Celite® se lavó con DCM y MeOH. El filtrado se evaporó para dar 2.28 mg del Int. 236.

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 236:



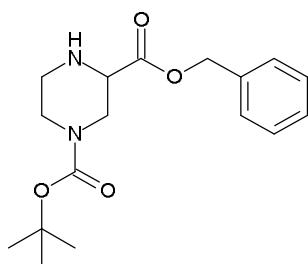
Ejemplo A21

10 a) Preparación del Int. 268



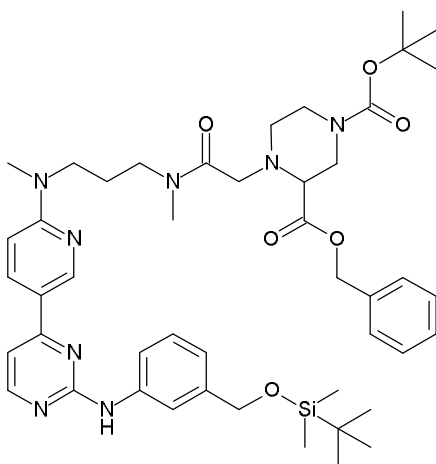
Se añadió bromuro de bencilo (2.8 ml; 23.61 mmol) gota a gota a una suspensión del ácido 1,4-bis(terc-butoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (3 g; 9.08 mmol) y K_2CO_3 (1.63 g; 11.81 mmol) en DMF (30 ml) a 0 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Una parte de la reacción se inactivó rápidamente mediante la adición de agua y se añadió EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante LC preparativa (en sílice Stability, 30-45 μm , 10 g). Fase móvil: Gradiente de un 90% de heptano, 10% de EtOAc a 80% de heptano, 20% de EtOAc. Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar 112 mg del Int. 268 (3%). Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción restante. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente. Se capturó el residuo en ACN. Se filtró el precipitado, se lavó con ACN y se secó para dar 2.05 g del Int. 268 (54%). Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante LC preparativa (en sílice Stability 30-45 μm , 10 g. Fase móvil: Gradiente de un 90% de heptano, 10% de EtOAc a 80% de heptano, 20% de EtOAc. Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar 1.34 g del Int. 268 (35%).

b) Preparación del Int. 269



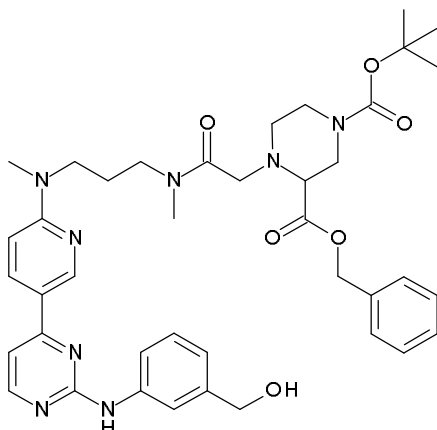
Se añadió TFA (6.15 ml, 80.38 mmol) a una solución del Int. 268 (3.38 g, 8.04 mmol) en DCM (16 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron una solución de K_2CO_3 al 10 % en H_2O y DCM. Se extrajo la mezcla con DCM (3x). La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante LC preparativa en SiOH irregular 15-40 μm 300 g (MERCK). Fase móvil: Gradiente de heptano, MeOH, EtOAc 40/10/50 a NH_4OH , DCM, MeOH 0.5/95/5. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 315 mg del Int. 269 (12 %).

c) Preparación del Int. 270



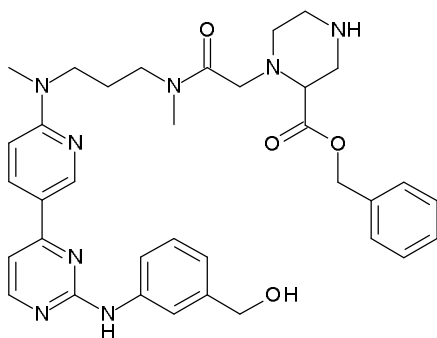
Se añadió una solución de cloruro de cloroacetilo (85 μl ; 1.07 mmol) en ACN (0.8 ml) gota a gota a una solución del Int. 311 (404 mg; 0.82 mmol) y Et_3N (228 μl ; 1.64 mmol) en ACN (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 11 h. Se añadió el Int. 269 (315 mg; 0.98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 13 h. A continuación se añadió agua, y se extrajo la mezcla con DCM. La capa orgánica se separó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en sílice Stability 5 μm 150x30.0 mm. Fase móvil: Gradiente de NH_4OH , DCM, MeOH 0.2/98/2 a NH_4OH , DCM, MeOH 1/90/10. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 242 mg del Int. 270 (35 %).

d) Preparación del Int. 271



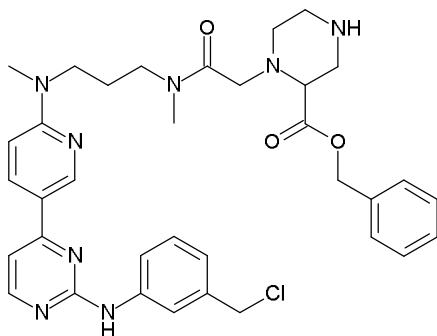
5 MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en sílice Stability 5 µm 150x30.0 mm. Fase móvil: Gradiente de NH₄OH, DCM, MeOH 0.2/98/2 a NH₄OH, DCM, MeOH 1/90/10. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 138 mg del Int. 271 (68 %).

e) Preparación del Int. 272

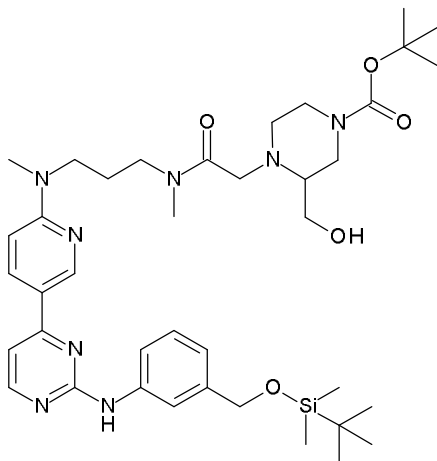


10 Se añadió HCl (4 M en dioxano;) (149 μ l; 0.60 mmol) a una solución del Int. 271 (110 mg, 0.15 mmol) en dioxano (330 μ l). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. Se añadieron agua y una solución de K₂CO₃ al 10% en H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 86 mg del Int. 272 que se usó tal cual sin purificación adicional en la siguiente etapa de reacción.

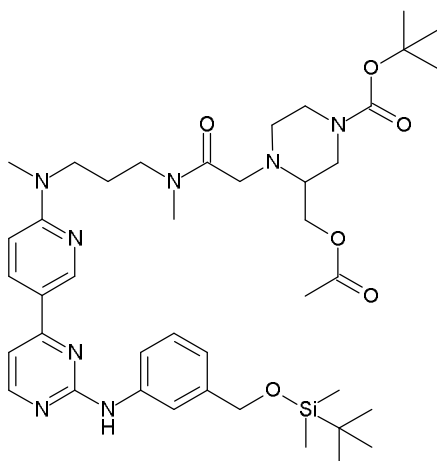
15 f) Preparación del Int. 273



Se añadió cloruro de tionilo (491 μ l; 6.73 mmol) gota a gota a una solución agitada del Int. 272 (86 mg) en DCE (16 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h. Se evaporó el disolvente para dar 113 mg del Int. 273, que se utilizaron tal cual sin purificación para la siguiente etapa de reacción (síntesis del compuesto 92).

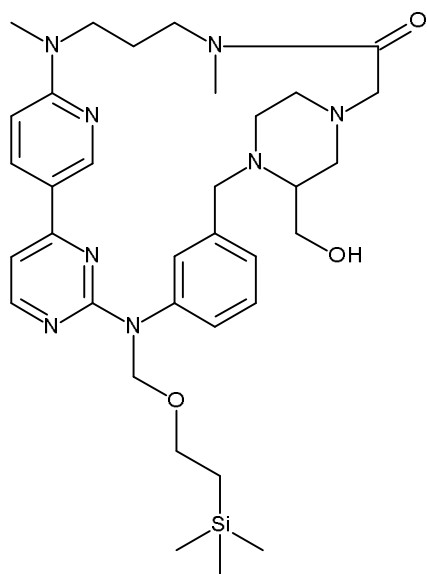
Ejemplo A22a) Preparación del Int. 274

- 5 Una solución de cloruro de cloroacetilo (199 μ L; 2.50 mmol) en ACN (1.75 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada del Int. 311 (949 mg; 1.93 mmol) y Et₃N (536 μ L; 3.85 mmol) en THF (4.75 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 4-N-Boc-2-hidroximetilpiperazina (500 mg; 3.85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 h. se añadieron agua y una solución de K₂CO₃ al 10 % en H₂O y se extrajo la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en SiOH irregular, 15-40 μ m, 300 g, MERCK. Fase móvil: NH₄OH, DCM, MeOH 0.5/95/5. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para obtener el Int. 274 con un rendimiento del 68 %.
- 10

b) Preparación del Int. 275

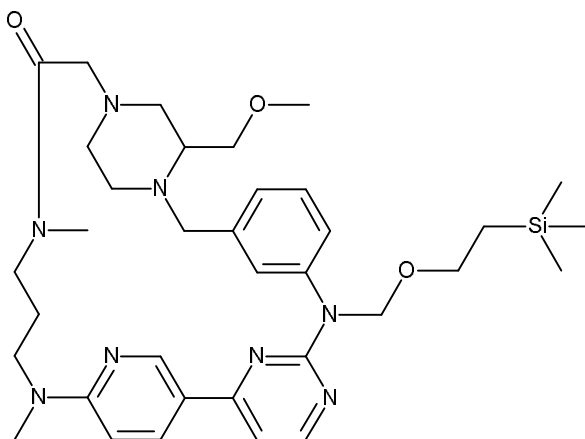
- 15 Se añadió anhídrido acético (189 μ L; 2 mmol) a una solución del Int. 274 (1 g, 1.34 mmol) piridina (161 μ L; 2 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (16.3 mg; 0.13 mmol) en DCM (2.6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (2x). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en SiOH Irregular, 20-45 μ m, 450 g, MATREX. Fase móvil: NH₄OH, DCM, MeOH 0.1/97/3. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 780 mg del Int. 275 como una espuma de color marrón (74 %).
- 20

Ejemplo A23a) Preparación del Int. 285

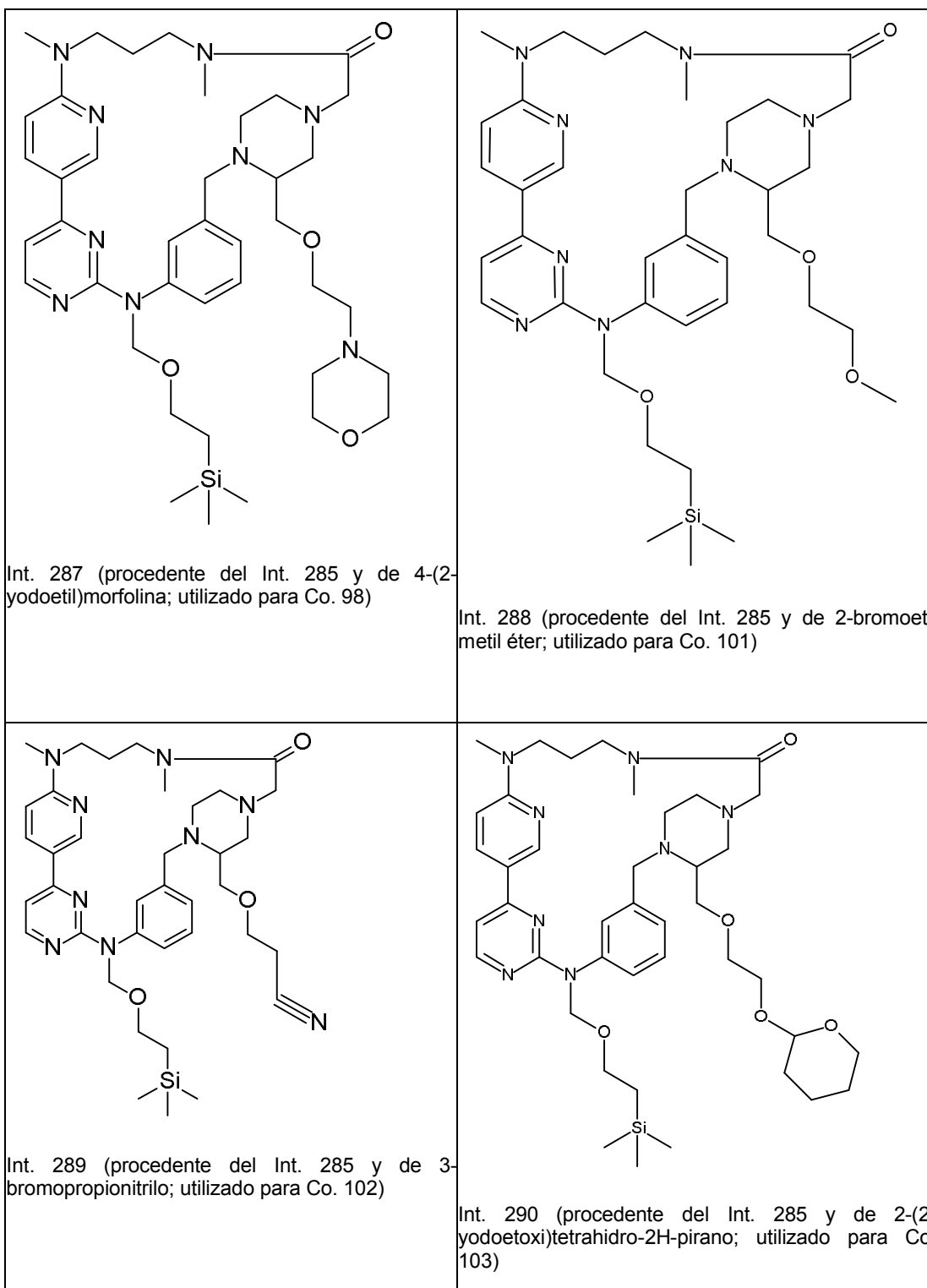


- 5 Se añadieron 138 mg (3.46 mmol) de una dispersión de NaH al 60 % NaH en aceite mineral a una solución de 1.7 g del compuesto 51 (3.29 mmol) en DMF (25.5 ml) a temperatura ambiente en flujo de N₂ gaseoso. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (611 µl; 3.46 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió agua. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 1.55 g del Int. 285 como un sólido de color naranja que se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa de reacción.

b) Preparación del Int. 286

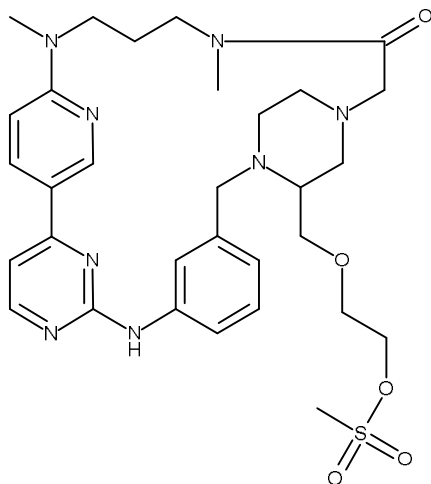


- 10 Se añadió una dispersión de NaH al 60% en aceite mineral (65 mg, 1.62 mmol) a una solución del Int. 285 (300 mg; 0.46 mmol) en DMF (4.5 ml) a temperatura ambiente en flujo de N₂ gas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió yodometano (92 µl; 1.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua. El precipitado se retiró por filtración, se capturó en DCM, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para obtener 335 mg del Int. 286.
- 15 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 286:



Ejemplo A24

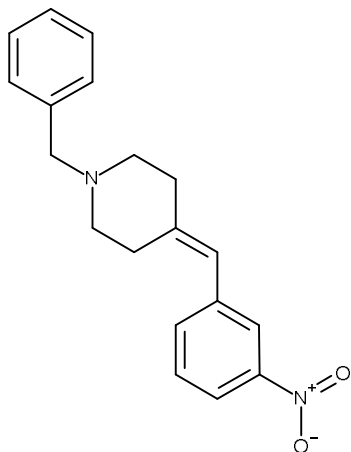
a) Preparación del Int. 291



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (121 μ l; 1.6 mmol) gota a gota a una solución del Int. 103 (175 mg; 0.3 mmol) y DIPEA (273 μ l; 1.6 mmol) en DCM (7.6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua. La mezcla se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 200 mg del Int. 291 que se usó tal cual sin purificación adicional en la preparación del compuesto 106 (Se obtuvo el Int. 291 junto con un derivado del compuesto donde el resto de mesilato se reemplaza por un resto cloro. Se usó el Int. 291 como una mezcla (no cuantificada) en la siguiente etapa de reacción.)

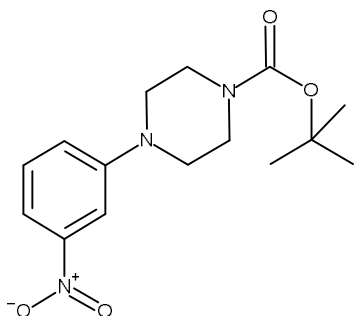
Ejemplo A25

10 a-1) Preparación del Int. 292



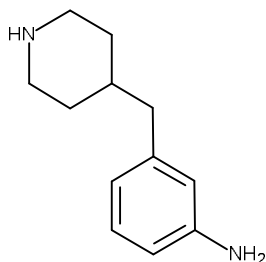
Una solución de diisopropilamida de litio se preparó recientemente mediante adición gota a gota de n-butil litio (solución 1.6 M en hexanos; 22.7 ml; 36.3 mmol) a una solución fría de diisopropilamina (5.1 ml; 36.3 mmol) en THF (37 ml) en atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota esta solución a una suspensión fría de cloruro de [(3-nitrofenil)metil]trifenil-fosfonio (10.5 g; 24.2 mmol) en THF (extra seco; 60 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y a continuación a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota a esta mezcla una solución de N-bencil-4-piperidona (4.5 ml; 24.2 mmol) en THF (extra seco; 23 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 5 h y a continuación se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en heptano de 0 a 60 %. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1.95 g de Int. 292 (26 %).

a-2) Preparación del Int. 298

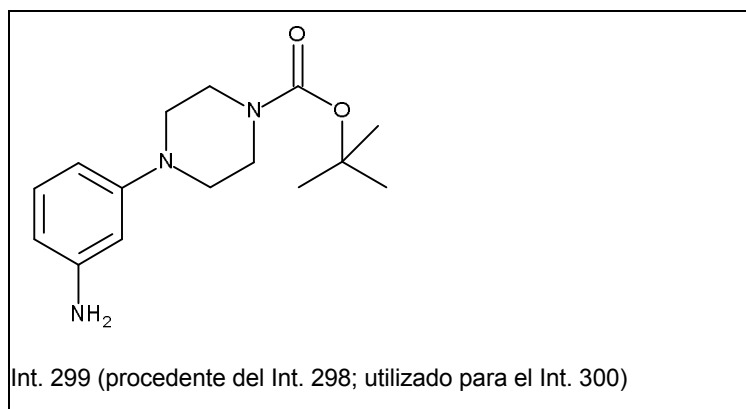


- 5 Se añadieron dicarbonato de *Terc*-butilo (2.24 g; 10.26 mmol) y 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (0.125 g; 1.03 mmol) a una mezcla de una solución de monoclóhidrato de 1-(3-nitrofenil)-piperazina (2.5 g; 10.26 mmol) en DCM (40 ml) y una solución de carbonato de sodio 1 M en agua (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 100 % de DCM a 100 % DCM/MeOH 9/1. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2.644 g de Int. 298 (84 %).

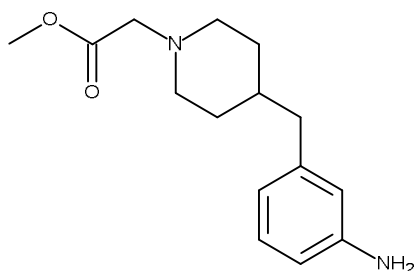
b) Preparación del Int. 293



- 10 Se disolvió el Int. 292 (1 g; 3.24 mmol) en MeOH (3 ml) y se enfrió a 0 °C (baño de hielo) en atmósfera de N₂. Se añadió paladio sobre carbón activo al 10 % en peso como catalizador (0.2 g). La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ durante la noche. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite® y se lavó con MeOH. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se utilizó tal cual en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 0.604 g de Int. 293 (98 %).
- 15 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 293:

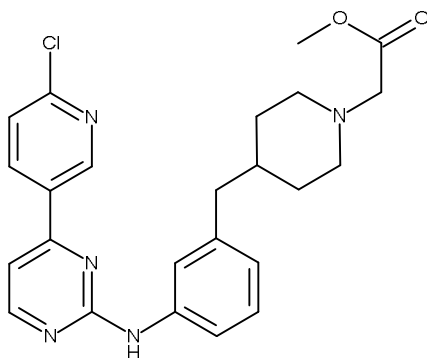


c) Preparación del Int. 294



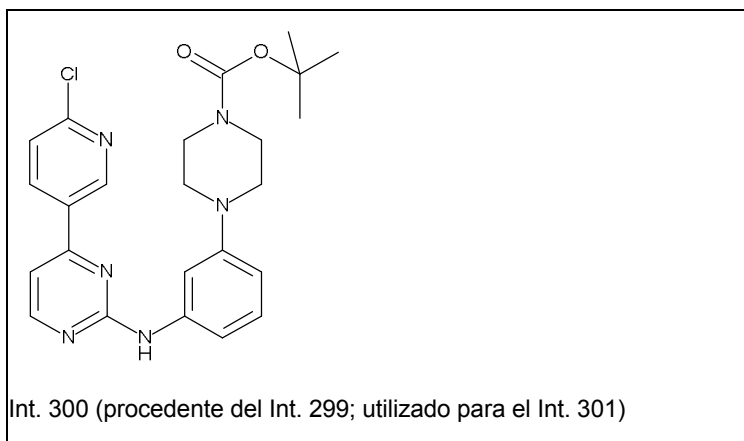
- 5 El intermedio 293 (0.74 g, 3.9 mmol) se disolvió en ACN (10 ml). Se añadió K_2CO_3 (1.08 g; 7.8 mmol) seguido por bromoacetato de metilo (0.37 ml; 3.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100 % de DCM a 40 % de DCM y 60% (DCM/MeOH 9/1, v/v). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0.449 g del Int. 294 (44 %).

d) Preparación del Int. 295



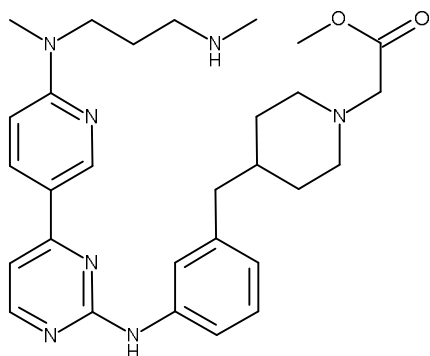
- 10 Se disolvieron 2-cloro-4-(6-cloro-3-piridinil)-pirimidina (documento WO 2009112439) (0.773 g; 3.42 mmol), Int. 294 (0.449 g; 1.71 mmol) y ácido-p-toluenosulfónico monohidrato (0.325 g; 1.71 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (20 ml) y 2-propanol (5 ml). La reacción resultante se calentó a 100 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en DCM/MeOH 10/1 v/v (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de NaOH 1 M (10 ml). Se extrajo la fase acuosa de nuevo con DCM/MeOH 10/1 v/v (20 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad.
- 15 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100 % de DCM a 100 % de DCM/MeOH 9/1 v/v. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0.232 g de Int. 295 (15 %).

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 295:



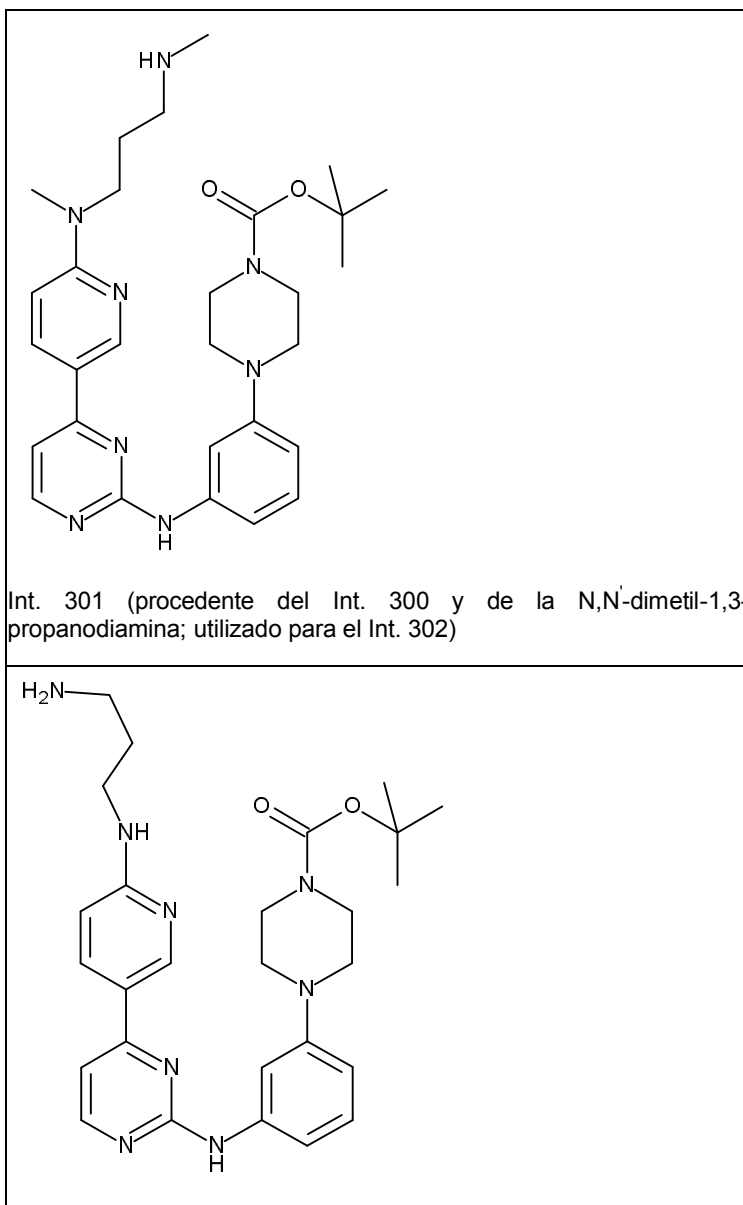
20

e) Preparación del Int. 296



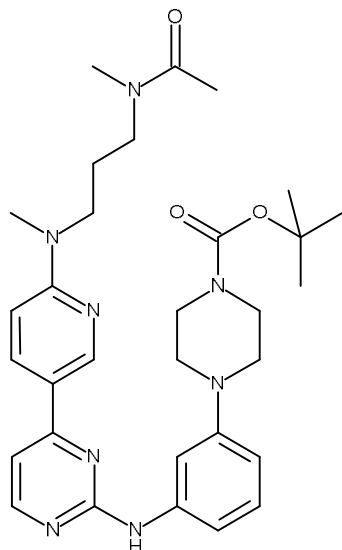
Se añadió N,N'-dimetil-1,3-propanodiamina (0.5 ml) al Int. 295 (0.232 g; 0.51 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 4 h y a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH 5/1, v/v en DCM desde 0 a 100%. Rendimiento: 0.162 g del Int. 296 (61 %).

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 296:



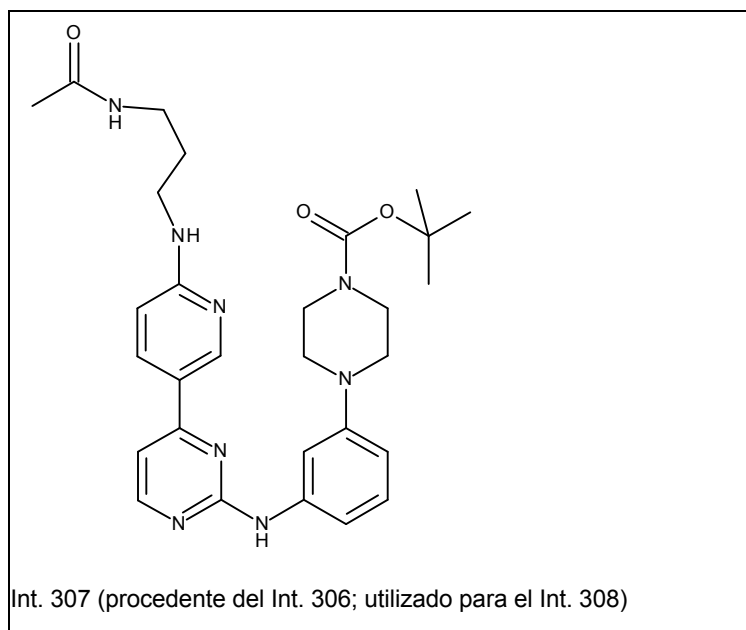
Int. 306 (procedente del Int. 300 y de 1,3-propanodiamina; utilizado para el Int. 307)

f) Preparación del Int. 302

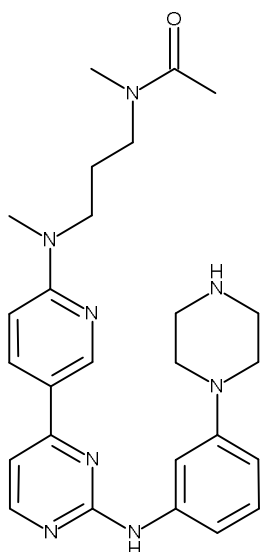


- 5 Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (4 ml) a una suspensión del Int. 301 (0.31 g; 0.58 mmol) en DCM (12 ml) y la mezcla se enfrió a 0-5 °C en un baño de agua con hielo. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de acetilo (0.684 ml, 9.4 mmol) en DCM (5 ml) durante 10 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió agua y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Rendimiento: 0.317 g de Int. 302 (60 %).

- 10 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 302:

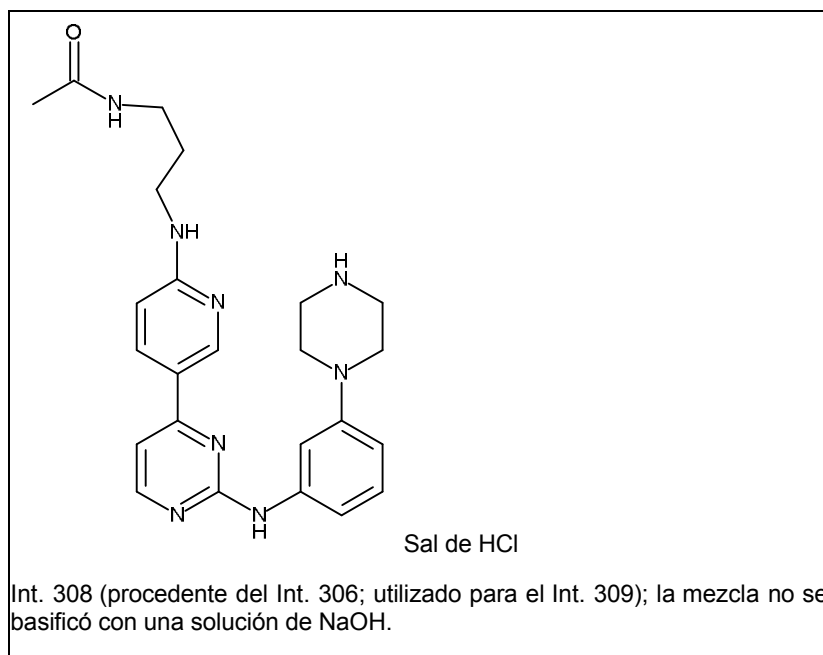


g) Preparación del Int. 303

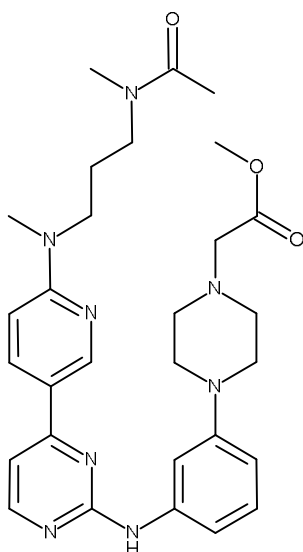


5 Se agitó una suspensión del Int. 302 (0.317 g; 0.55 mmol) en una solución de HCl 4 N (5 ml) en 1,4-dioxano a temperatura ambiente durante 1 h. El producto bruto se concentró y a continuación se secó a vacío elevado. Se añadió una solución de NaOH 1 N en agua y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Rendimiento: 0.262 g de Int. 303 (100 %).

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 303:



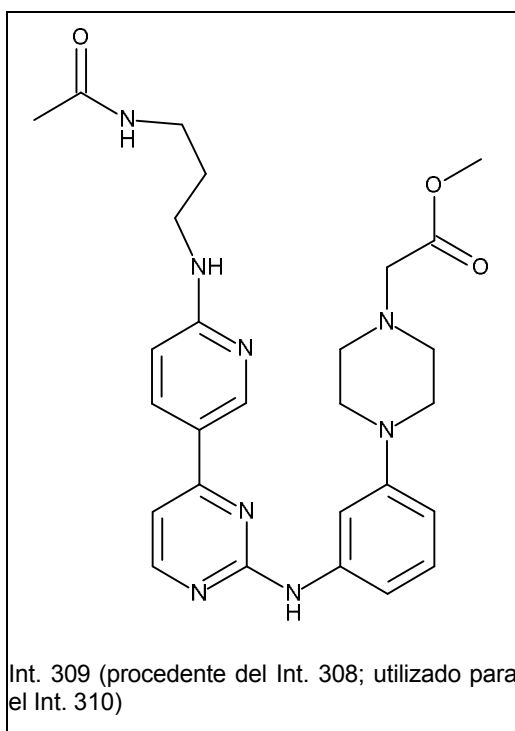
h) Preparación del Int. 304



5

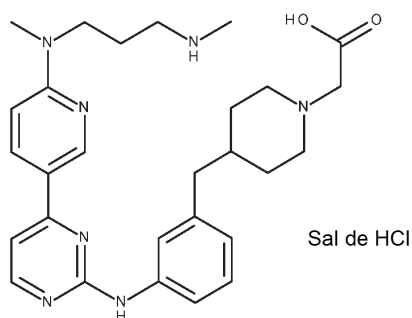
Se añadieron bromoacetato de metilo (0.063 ml; 0.66 mmol) y K_2CO_3 (0.084 g; 0.61 mmol) a una solución del Int. 303 (0.262 g, 0.55 mmol) en ACN (12 ml) y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió agua. El producto se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 100 % de DCM a 100 % de DCM/MeOH 9/1. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0.298 g de Int. 304 (99 %).

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 304:



10

i) Preparación del Int. 297



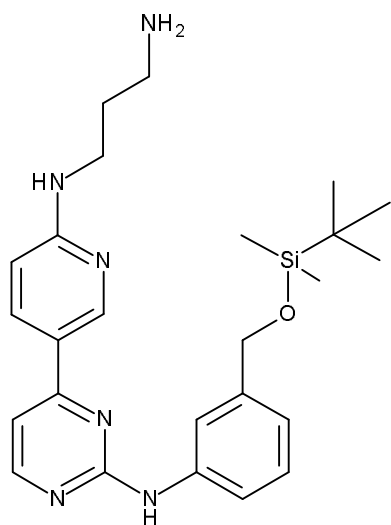
- 5 Se disolvió el Int. 296 (0.162 g) en una mezcla de una solución de NaOH 1 M en agua (3 ml), MeOH (0.5 ml) y THF (0.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se acidificó a pH 6.0 mediante la adición de una solución de HCl 1 M en agua. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se secó a vacío elevado, a temperatura ambiente para dar 0.312 g del Int. 297 que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 297:

Sal de HCl Int. 305 (procedente del Int. 304, utilizado para Co. 110)	Sal de HCl Int. 310 (procedente del Int. 309, utilizado para Co. 111)
---	---

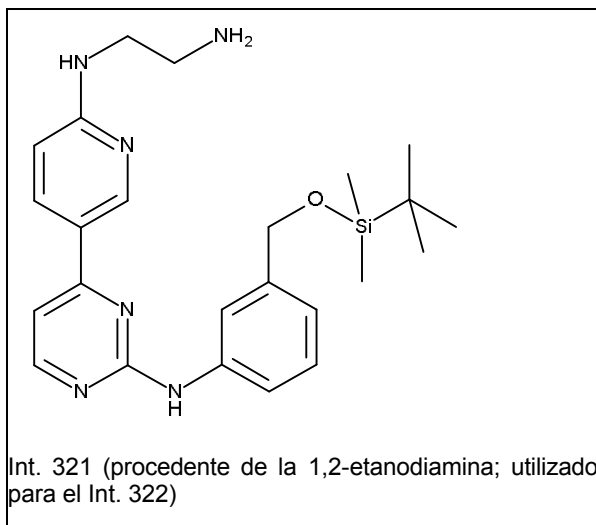
10 Ejemplo A26

a) Preparación del Int. 314

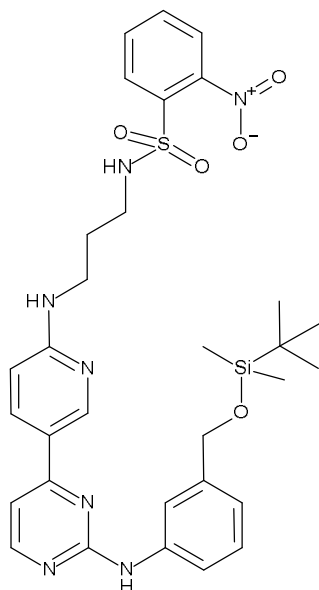


Se agitaron el Int. 209 (4.3 g; 10.1 mmol) y 1,3 diaminopropano (7.5 g; 101 mmol) a 110 °C hasta conversión completa. Se añadieron NaOH 1 M y H₂O. El producto se filtró y se secó para dar 3.182 g del Int. 314 (68 %).

5 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 314:

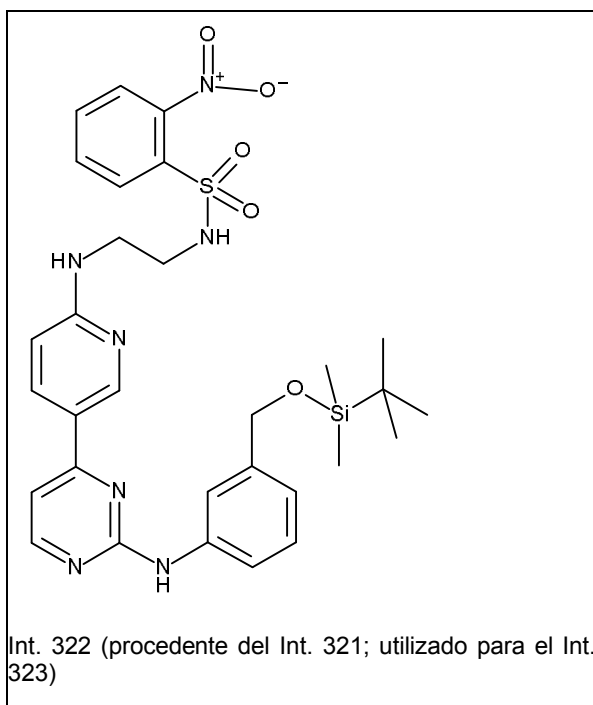


b) Preparación del Int. 315

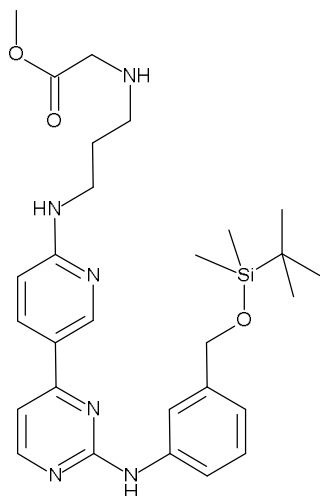


5 Se añadieron el Int. 314 (3.18 g; 6.85 mmol) y DIPEA (2.5 ml; 13.7 mmol) a DCM (40 ml). La mezcla se agitó a 0 °C en atmósfera de N₂. Se añadió cloruro de 2-nitrobenceno sulfonilo (1.88 g; 8.22 mmol) gota a gota y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con Na₂CO₃ 1 M y se extrajo la capa acuosa con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un gradiente de 100 % de DCM a 30 % de DCM y 70 % de DCM/MeOH (9/1). Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 2.516 g del Int. 315 (57 %).

10 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 315:

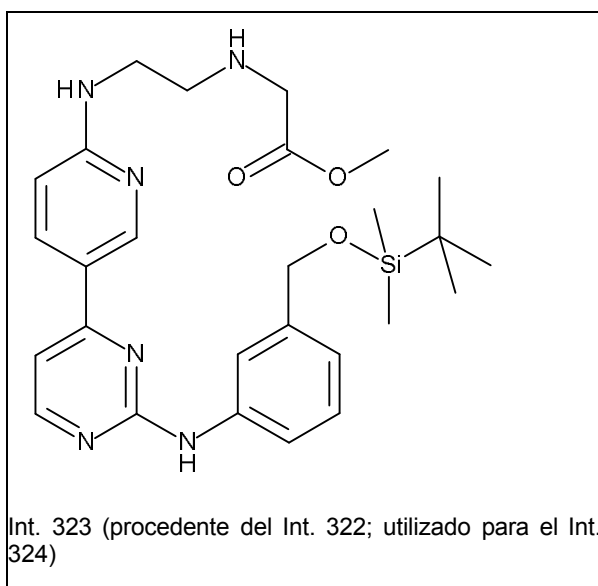


c) Preparación del Int. 316

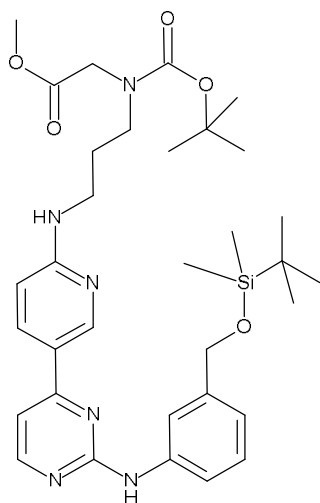


5 Se añadió bromoacetato de metilo (0.483 g, 5 mmol) a una mezcla del Int. 315 (2.516 g, 3.87 mmol) y carbonato de cesio (2.52 g, 7.74 mmol) en DMF (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se añadió tiofenol (0.593 ml; 5.81 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min más. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM de 0 a 10 %. Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 1.412 g del Int. 316 (68 %).

10 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 316:

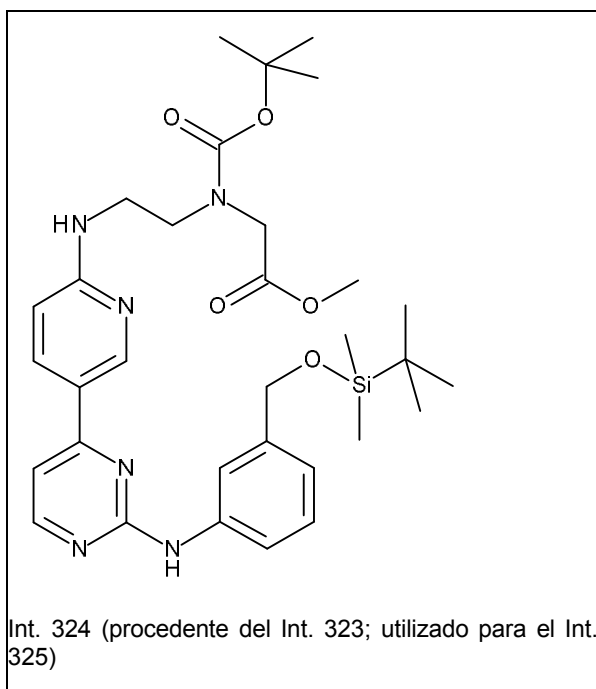


d) Preparación del Int. 317

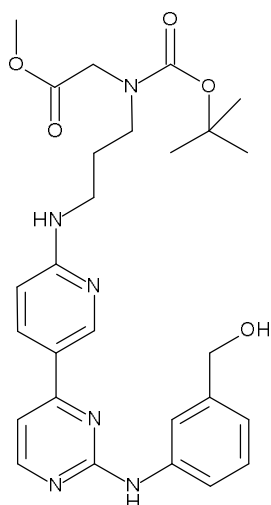


- 5 Se añadieron anhídrido de terc-butiloxycarbonilo (0.574 g; 2.63 mmol) y DMAP (0.032 g; 0.26 mmol) a la mezcla del Int. 316 (1.412 g; 2.63 mmol) en DCM (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante hasta la conversión completa. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100 % de DCM a DCM/MeOH 9/1 v/v. Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 1.552 g del Int. 317 (93 %).

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 317:

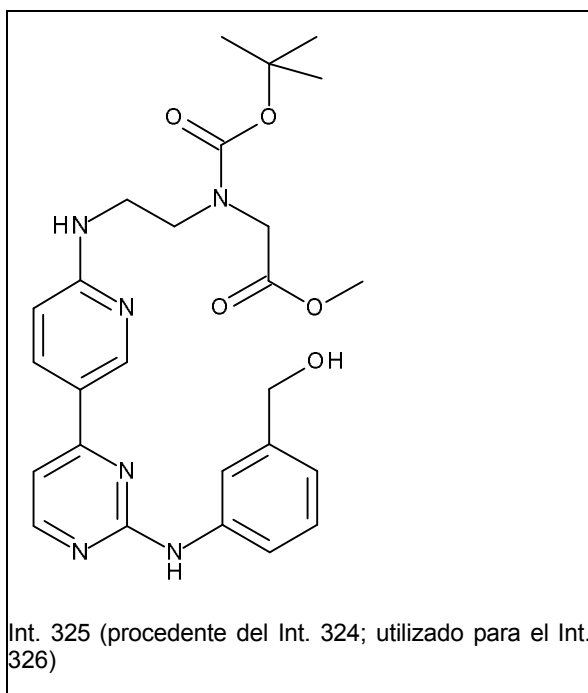


- 10 e) Preparación del Int. 318

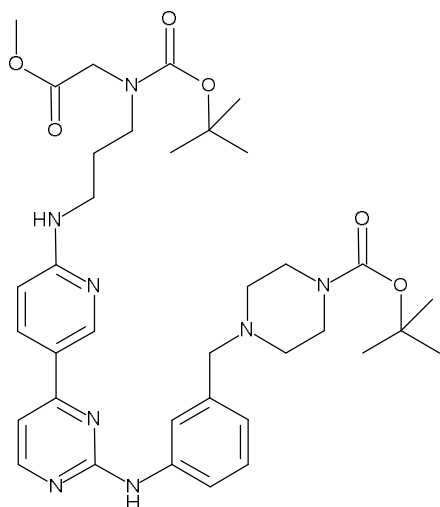


El intermedio 317 (1.552 g, 2.44 mmol) se disolvió en THF (25 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (1.54 g, 4.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se capturó en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y a continuación con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100 % de DCM a 30 % y 70% de DCM/MeOH 9/1, v/v. Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 0.941 g del Int. 318 (74 %).

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 318:



f) Preparación del Int. 319

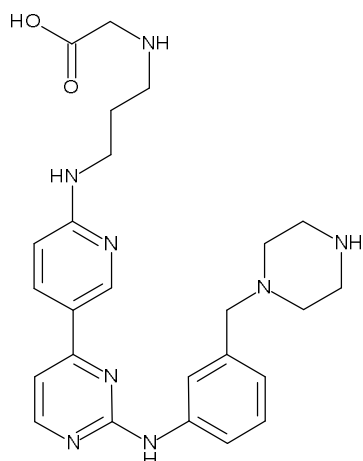


Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.3 ml; 3.5 mmol) en dos partes a una solución del Int. 318 (0.941 g; 1.8 mmol) y DIPEA (1.6 ml; 9 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió 1,1-dimetiletil éster del ácido 1-piperazinacarboxílico (0.7 g; 3.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. La mezcla de reacción se capturó en EtOAc y la solución orgánica se lavó con Na₂CO₃ 1 M, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100 % de DCM a 30 % de DCM y 70 % de DCM/MeOH (9/1). Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 1.14 g del Int. 319 (92 %).

- 10 Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 319:

Int. 326 (procedente del Int. 325; utilizado para el Int. 327)	Int. 184 (procedente del Int. 183 y de N-terc-butiloxycarbonilpiperazina)
---	--

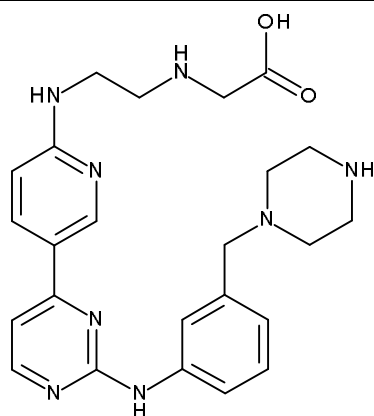
g) Preparación del Int. 320



Sal de HCl

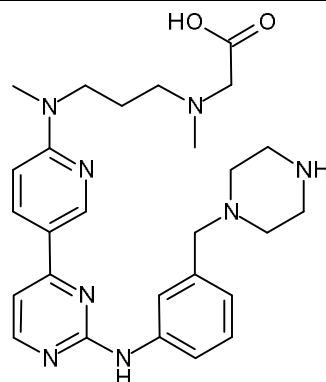
Se disolvió el Int. 319 (1.14 g; 1.65 mmol) en una mezcla de NaOH 1 N (17 ml; 16.5 mmol), y THF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió HCl (10 ml, 37 %). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se secó a vacío a 5 elevado, a temperatura ambiente. El residuo se utilizó tal cual en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 0.786 g de Int. 320.

Los intermedios de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con un protocolo de reacción análogo que se usó para el Int. 320:



Sal de HCl

Int. 327 (procedente del Int. 326, utilizado para Co. 113)

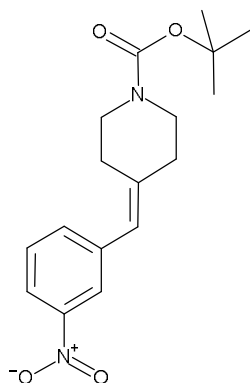


Sal de HCl

Int. 185 (procedente del Int. 184, utilizado para Co. 83)

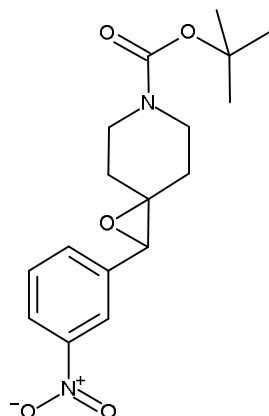
10 Ejemplo A27

a) Preparación del Int. 328



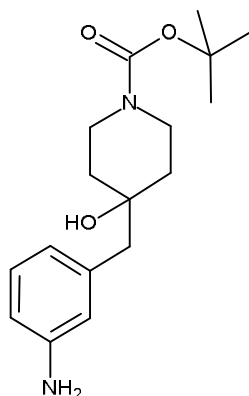
- 5 Una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) y anhídrido de terc-butoxicarbonilo (1.28 g; 5.85 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución de 4-(4-nitrobenzylideno)piperidina (documento WO 2011051282) (1.35 g; 5.32 mmol) en DCM. La mezcla se agitó durante 1 h, y a continuación se separaron las fases. La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en heptano de 0 a 25 %. El disolvente se evaporó para dar 1.358 mg del Int. 328 (80 %).

b) Preparación del Int. 329



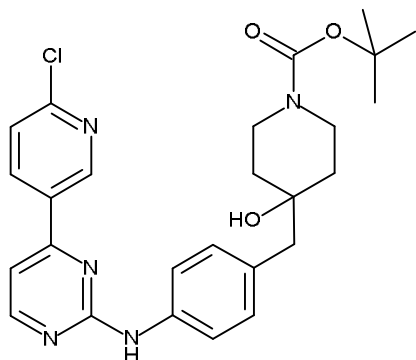
- 10 Se añadió el ácido m-cloroperoxibenzoico (0.81 ml, 4.69 mmol) se añadió a una solución helada del Int. 328 (1.358 g; 4.26 mmol) en cloroformo (40 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió DCM y la solución se lavó con Na_2CO_3 1 M. La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en heptano de 0 a 35 %. El disolvente se evaporó para dar 0.72 g del Int. 329 (53%).

c) Preparación del Int. 330



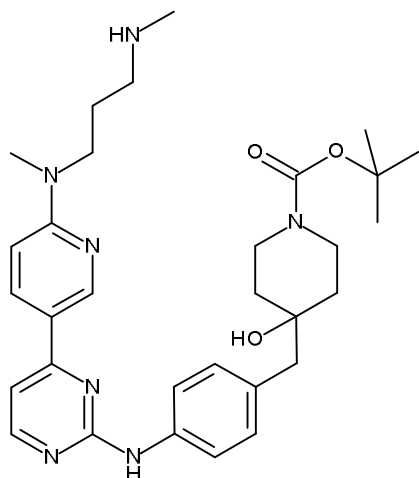
Se añadió paladio (0.25 g) como catalizador a una solución del Int. 329 (0.5 g; 1.49 mmol) se disolvió en MeOH a 0 °C. Se hidrogenó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ gas durante 6 h. el catalizador se retiró por filtración mediante un lecho de Celite®. El filtrado se concentró hasta un aceite y se secó al vacío para dar 0.315 g del Int. 330 (69 %).

5 d) Preparación del Int. 331



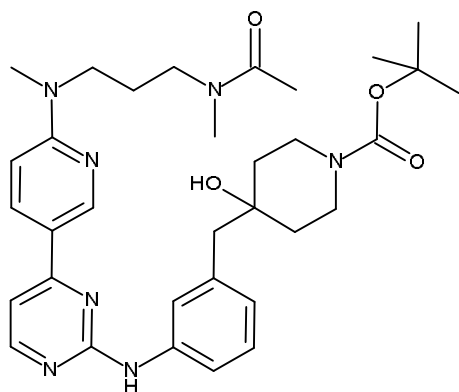
- 10 Una solución de la 2-cloro-4-(6-cloro-3-piridinil)-pyrimidina (documento WO 2009112439) (0.233 g; 1.03 mmol), Int. 330 (0.315 g; 1.03 mmol) y ácido 4-toluenosulfónico (0.04 g; 0.206 mmol) se mantuvo a reflujo (110 °C) en 1,4-dioxano (10 ml) durante 16 h. la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ 1 M. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en heptano desde 0 % a 50 %. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 0.21 g del Int. 331 (41%).

e) Preparación del Int. 332



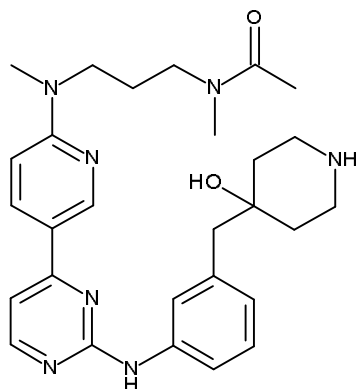
- 15 Una solución del Int. 331 (0.21 g 0.42 mmol) en N,N'-dimetilpropanodiamina (0.25 g; 2.12 mmol) se calentó a 100 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 100 % de DCM a 100 % DCM/MeOH (5/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 0.237 g del Int. 332 (100%).

f) Preparación del Int. 333



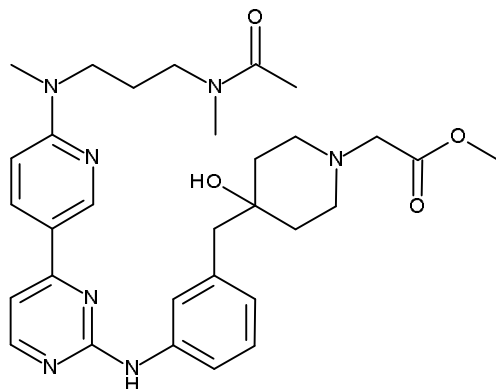
- 5 Se añadió cloruro de acetilo (0.035 ml, 0.5 mmol) a una solución del Int. 332 (0.23 g, 0.41 mmol) y Et₃N (0.14 ml, 1 mmol) en DCM (15 ml). Después de 2 h, la reacción se inactivó rápidamente mediante la adición de Na₂CO₃ 1 M (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM de 0 a 5 %. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 0.179 g del Int. 333 (72%).

g) Preparación del Int. 334



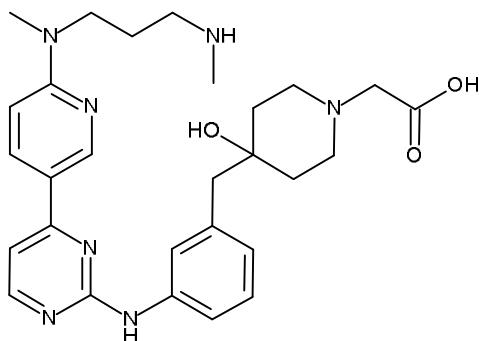
- 10 Una suspensión del Int. 333 (0.179 g; 0.296 mmol) se capturó en HCl 4 N en dioxano (4 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y el Int. 334 bruto se usó tal cual en la siguiente etapa.

h) Preparación del Int. 335



- 15 El Int. 334 (bruto) se suspendió en HCl 4 N en dioxano (4 ml). Se añadieron carbonato de potasio (0.082 g; 0.5992 mmol) y bromoacetato de metilo (0.029 ml; 0.296 mmol) y la suspensión se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM desde 0 a 10 %. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para obtener 0.165 g del Int. (335).

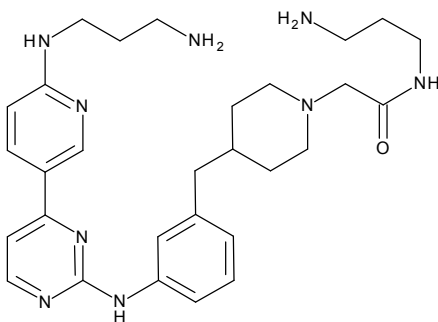
i) Preparación del Int. 336



- 5 Se añadió NaOH 1 M (5 ml; 5 mmol) a una solución del Int. 335 (0.163 g, 0.283 mmol) en MeOH (1 ml) y THF (1 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió HCl (37 %) (1 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 36 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y el Int 336 bruto se utilizó tal cual en la siguiente etapa de reacción.

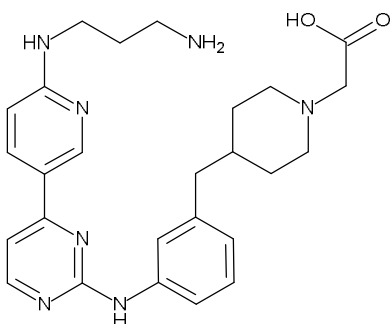
Ejemplo A28

a) Preparación del Int. 337



- 10 Una mezcla del Int. 295 (1.76 g, 3.89 mmol) y 1,3-propanodiamina (3.27 ml, 38.9 mmol) se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se secó a vacío elevado, para dar 4.34 g del Int. 337 que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.

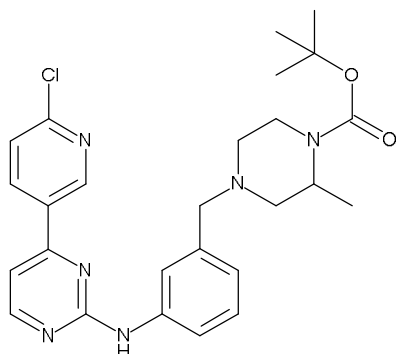
b) Preparación del Int. 338



- 15 Una solución del Int. 337 (4.34 g) en HCl (37 %) (20 ml) se mantuvo a reflujo durante 5 días. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa [comienzo (90 % de H₂O – 10 % de CH₃CN - CH₃OH) - final (54 % de H₂O – 46 % de CH₃CN - CH₃OH)] - [H₂O: 25 mM NH₄HCO₃]. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 0.458 g del Int. 338 (utilizado en la preparación del compuesto 115).

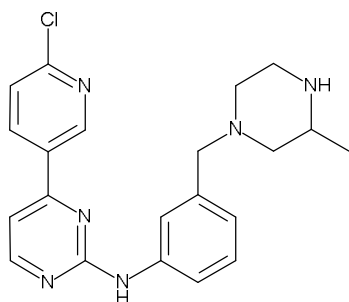
20 Ejemplo A29

a) Preparación del Int. 380



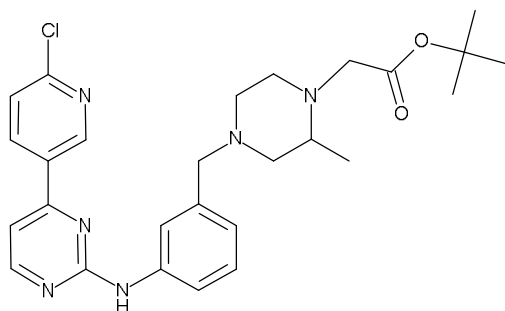
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1.9 ml, 23.98 mmol) gota a gota a una solución del Int. 80 (1.5 g, 4.80 mmol), DIPEA (4.2 ml, 23.98 mmol) en DCM (118 ml) a 5 °C en flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 15 min. Se añadieron agua y K₂CO₃. Se extrajo la mezcla con DCM (2x). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en DMF (7.6 ml) y se añadió gota a gota a una suspensión del 1,1-dimetiletil éster del ácido 2-metil-1-piperazinacarboxílico. (1.22 g, 6.08 mmol) y K₂CO₃ (2.8 g, 20.26 mmol) en DMF (5.5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. Se añadieron agua y EtOAc. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 µm 300g Merck). Fase móvil (60% de Heptano, 3% de MeOH, 37% de EtOAc). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para obtener 1.9 g del Int. 380 como una espuma de color amarillo (61 %).

b) Preparación del Int. 381



Se añadió TFA (4.6 ml, 61.41 mmol) a una solución del Int. 380 (1.9 g, 3.07 mmol) en DCM (21 ml) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió más TFA (6.9 ml; 92.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante LC preparativa en (SiOH Irregular 20-45 µm 450g MATREX). Fase móvil NH₄OH, DCM, MeOH 0.5/93/7. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para obtener 1.22 g del Int. 381 (78 %).

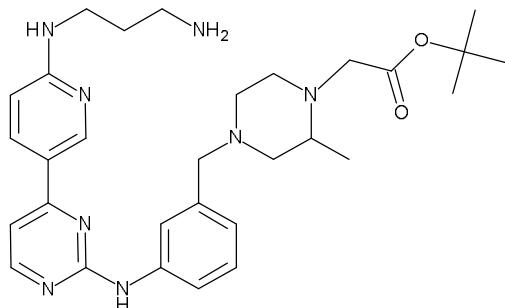
c) Preparación del Int. 382



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (327 µl, 2.355 mmol) gota a gota a una solución agitada del Int. 381 (620 g, 1.57 mmol) en DCM (4.3 ml; 67.51 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min y a continuación se enfrió a 0-5 °C. Se añadió bromoacetato de terc-butilo (299 µl; 2.041 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. Durante 5 h y a continuación se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante LC preparativa en (SiOH irregular 15-40 µm 30 g MERCK). Fase móvil:

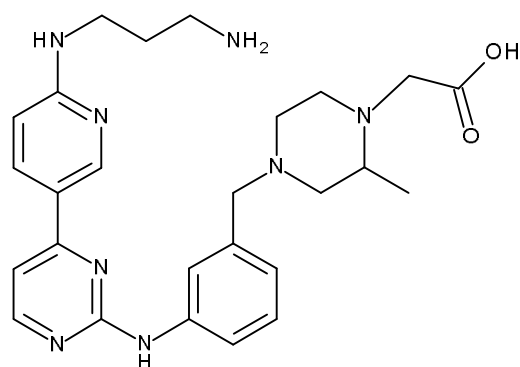
DCM puro a DCM, MeOH, NH_4OH 97/3/0.3). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 650 mg del Int. 382.

d) Preparación del Int. 383



- 5 Una mezcla del Int. 382 (0.63 mg; 1.238 mmol) y 1,3-diaminopropano (0.42 ml; 4.95 mmol) en NMP (1.3 ml) en un tubo precintado se calentó a 110°C utilizando un único modo de microondas (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que varía de 0 a 400 W durante 90 min [tiempo de mantenimiento fijo]. La mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC preparativa en (SiOH irregular 15-40 μm 300g MERCK). Fase móvil NH_4OH , DCM, MeOH 1/83/17. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 270 mg del Int. 383 (40%).

e) Preparación del Int. 384



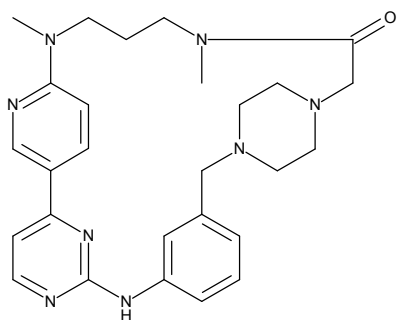
Sal de HCl

- 15 Se añadieron HCl (37% en H_2O) (206 μl , 2.469 mmol) y agua (0.72 ml) a una solución del Int. 383 (270 mg, 0.494 mmol) en 1,4-dioxano (7.2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se usó sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa de reacción.

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

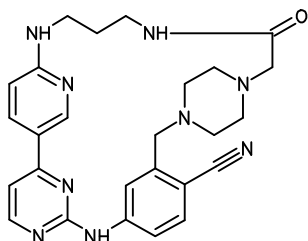
a) Preparación del Compuesto 1



- 20 Se añadió cianofosfato de dietilo (0.751 ml, 4.519 mmol) a una solución agitada del Int. 11 (1.6 g) y Et_3N (6.281 ml; 45.186 mmol) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

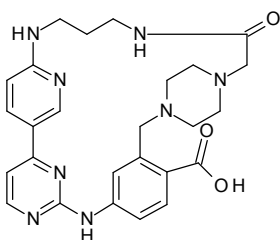
5 con agua, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0.92 g del compuesto 1.

b) Preparación del Compuesto 14



10 h. Se concentró la solución a presión reducida. El residuo se agitó en una solución acuosa de NaHCO_3 0,1 M (50 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Se decantó la fase acuosa. El residuo se hizo cristalizar en MeOH. El precipitado se retiró mediante filtración y se secó. Rendimiento: 182 mg del compuesto 14.

c) Preparación del Compuesto 16

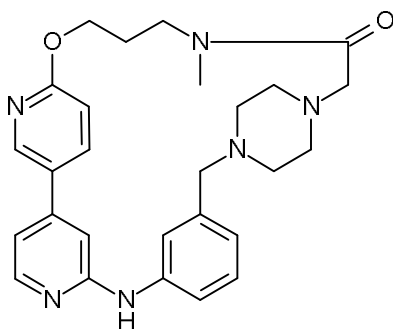


15 Se añadió cianofosfato de dietilo (0.208 ml, 1,392 mmol) a una solución del Int. 49 (251.99 mg) y Et₃N (0,194 ml, 1,392 mmol) en DMF (71 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se agitó en una solución acuosa de NaHCO₃ 0.1 M (50 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La capa acuosa se concentró hasta un volumen de aproximadamente 10 ml. La solución se purificó mediante HPLC preparativa (Uptisphere C18 ODB – 10 µm, 200, 5 cm). Fase móvil (solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente.

20 Posteriormente, el residuo obtenido se disolvió en DCM/MeOH y se evaporó el disolvente. El residuo se secó al vacío. Rendimiento: 36 mg del compuesto 16.

Ejemplo B2

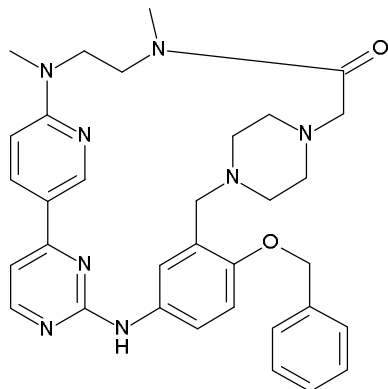
a) Preparación del Compuesto 30



Se añadió cianofosfato de dietilo (215 μ l, 1.439 mmol) a una solución del Int. 84 (600 mg) y DIPEA (1240 μ l, 7.197 mmol) en DMF. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM/MeOH 95/5 y se lavó con una solución saturada de bicarbonato y agua. La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa (en sílice Stability de 5 μ m y 150 x 30.0 mm). Fase móvil

(gradiente de NH_4OH , DCM, MeOH 0,2/98/2 a NH_4OH , DCM, MeOH 0,8/92/8). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 24 mg del compuesto 30.

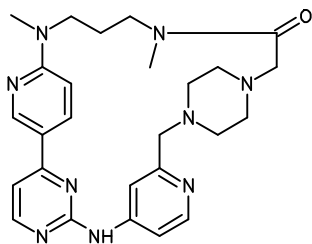
El Intermedio 379 se preparó de acuerdo con un protocolo análogo al del compuesto 30, comenzando desde el Int 363:



5

Ejemplo B3

a) Preparación del Compuesto 32



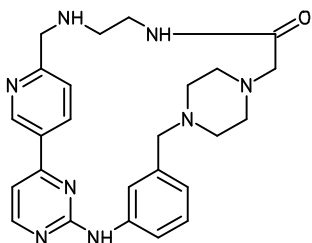
10

Se añadió cianofosfato de dietilo (0.064 ml; 0.43 mmol) en DMF (10 ml) gota a gota a una solución del Int. 95 (105 mg) y DIPEA (0.25 ml; 1.4 mmol) en DMF (110 ml). Tras la adición, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [(SiOH irregular, 20-45 μm , 40 g). Fase móvil: gradiente de DCM, MeOH, NH_4OH 100/0/0 a DCM, MeOH, NH_4OH 80/20/0.1. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 90 mg del compuesto 32.

Ejemplo B4

15

a) Preparación del Compuesto 34



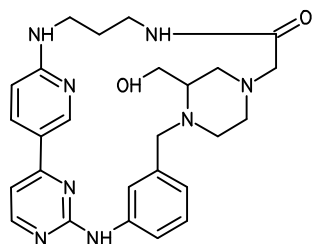
20

Se añadió cianofosfato de dietilo (4.377 ml, 29,279 mmol) a una solución del Int. 109 (4.495 mg) y Et_3N (4,075 ml, 29,279 mmol) en DMF (434.8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (500 ml). La capa acuosa se basificó con una solución saturada de NaHCO_3 (100 ml). La capa acuosa se agitó 1 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se evaporó simultáneamente con MeOH (2x 150 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice: eluyentes DCM/MeOH (NH_3) // de 100/0 a 95/5. Se recogieron las fracciones puras y se concentraron a presión reducida. El residuo se secó al vacío a 50 °C durante 16 h. Rendimiento: 3.128 g del compuesto 34.

25

Ejemplo B5

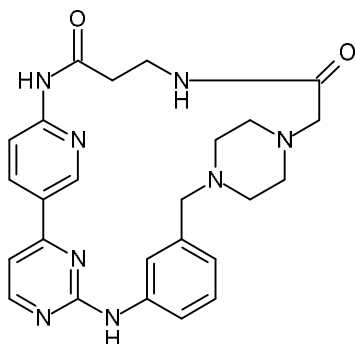
a) Preparación del Compuesto 46



5 Se añadió cianofosfato de dietilo (382 μ l; 2.55 mmol) gota a gota a una solución del Int. 114 (624 mg) y DIPEA (1,47 ml, 8,51 mmol) en DMF (384 ml). Tras la adición, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. Se evaporó DMF para proporcionar 1.34 de un aceite marrón. El residuo se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular, 20-45 μ m, 450 g, MATREX). Fase móvil: NH_4OH , DCM, MeOH 1/93/7. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 285 mg del compuesto 46 como un aceite de color amarillo.

Ejemplo B6

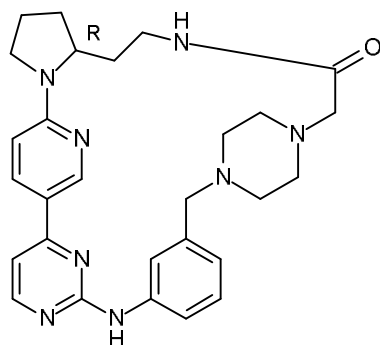
a) Preparación del Compuesto 85



10 Se añadió cianofosfato de dietilo (321 μ l; 2.147 mmol) lentamente a una solución del Int. 207 (450 mg; 0.716 mmol) y DIPEA (1.2 ml; 7.155 mmol) en DMF (80 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 4 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante LC preparativa en SiOH irregular 15-40 μ m 300 g (MERCK). Fase móvil: NH_4OH , DCM, MeOH 0.5/93/7. Se recogieron las fracciones deseadas y el producto se purificó adicionalmente
15 mediante LC preparativa en SiOH irregular 15-40 μ m 50 g Merck. Fase móvil: NH_4OH , DCM, MeOH 0.5/95/5. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 21 mg del compuesto 85 (6 %).

Ejemplo B7

a) Preparación del Compuesto 86

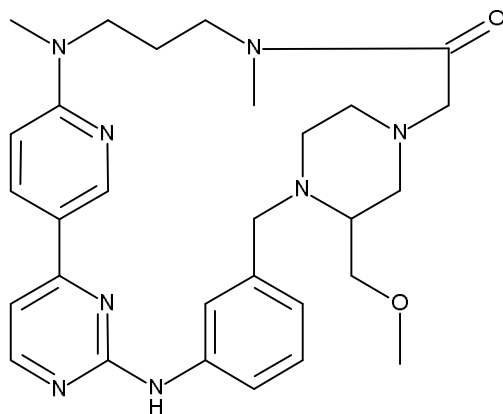


20 Se añadió K_2CO_3 (1.41 g; 10.17 mmol) a una solución del Int. 216 (600 mg) en DMF (55 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. Se añadieron agua y DCM. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3x). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en SiOH irregular, 15-40 μ m, 30 g, MERCK. Fase móvil: NH_4OH , DCM, MeOH 0.5/93/7. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el

disolvente. Rendimiento: 70 mg de un aceite incoloro. El aceite se criodesecó con agua-ACN para dar 56 mg del compuesto 86.

Ejemplo B8

a) Preparación del Compuesto 97



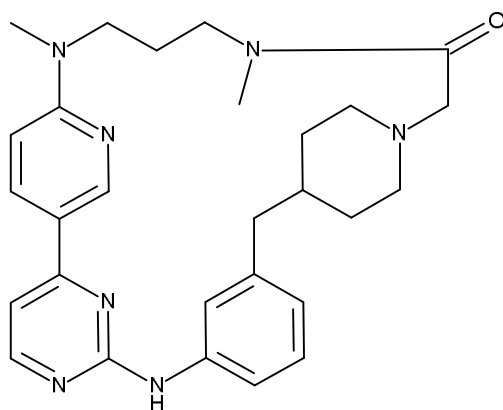
5

Se añadió HCl (2 N; 4.9 ml, 9.7 mmol) a una solución del Int. 286 (335 mg; 0.51 mmol) en EtOH (4.9 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 h. Se añadieron una solución acuosa de K₂CO₃ al 10% y DCM. La mezcla se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante LC preparativa en gel de sílice (SiOH irregular 15-40 µm 30 g Merck). Fase móvil: NH₄OH, DCM, MeOH 0.1/97/3. Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se hizo cristalizar en ACN. El precipitado se retiró mediante filtración, se lavó con Et₂O y se secó al aire para dar 80 mg del compuesto 97.

10

Ejemplo B9

a) Preparación del Compuesto 109



Una mezcla del Int. 297 (0.312 g; 0.313 mmol) y DIPEA (0.16 ml; 0.94 mmol) disuelta en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió gota a gota a una solución de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazolio-3-óxido (0.356 g; 0.939 mmol) y DIPEA (0.16 ml; 0.94 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con una solución saturada acuosa de Na₂CO₃ 1 M (2 x 10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó una vez más una solución saturada acuosa de NaCl (10 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100 % de DCM a 100 % de (DCM/MeOH 9/1 v/v). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se hizo cristalizar en ACN para obtener 0.054 g del compuesto 109 (36 %) como un sólido de color blanco.

15

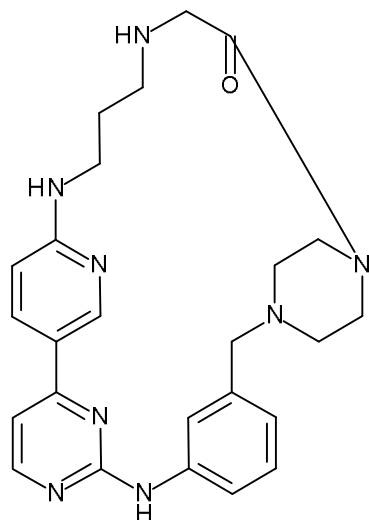
20

Se preparó Co. 111 de acuerdo con un protocolo de reacción análogo al de B9, pero se utilizó la resina de intercambio iónico Amberlyst A-26 (OH) en el procedimiento de elaboración.

25

Ejemplo B10

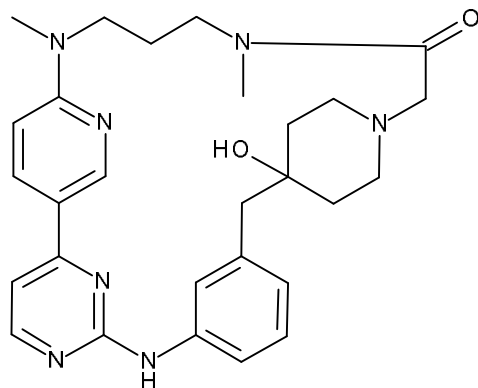
a) Preparación del Compuesto 112



5 Na_2CO_3 1 M. La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100 % de DCM a 100 % de DCM/MeOH (9/1). Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El producto se hizo cristalizar en CH_3CN para dar 0.023 g del compuesto 112 como un sólido de color marrón.

Ejemplo B11

a) Preparación del Compuesto 114

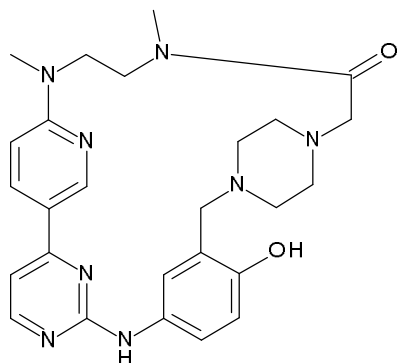


15 [bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazolio y N-etildiisopropilamina (0.2 ml) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y se concentró hasta sequedad. El residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y Na₂CO₃ 1 M (20 ml). La fase acuosa se extrajo una vez más con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM de 0 a 20 %. El producto crudo se hizo cristalizar en ACN caliente(4 ml) para
20 obtener 0.035 g del compuesto 114.

Se preparó Co. 115 de acuerdo con un protocolo de reacción análogo al de B11, pero se utilizó la resina de intercambio iónico Amberlyst A-26 (OH) en el procedimiento de elaboración.

Ejemplo B12

a) Preparación del Compuesto 131

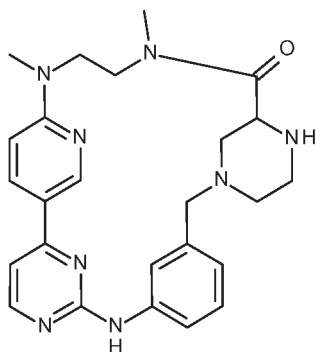


5 El Int. 379 (0.13 g; 0.224 mmol) se capturó en TFA (2.5 ml) y se agitó a 100 °C durante 4 h. la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se capturó en tolueno (30 ml) y se concentró de nuevo. El residuo se repartió entre DCM (20 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL). La fase acuosa se extrajo una vez más con DCM (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM de 0 a 10 %. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron.

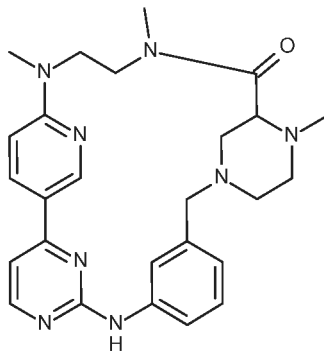
Rendimiento: 0.077 g del Compuesto 131 (70%).

Ejemplo B13

10 a) Preparación de los Compuestos 68 y 69



Compuesto 68



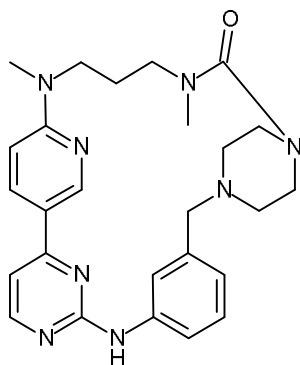
Compuesto 69

15 Una solución del Int. 152 (1.76 g) y DIPEA (8.52 mmol, 1.45 ml) disuelta en DMF (40 ml) se añadió gota a gota a una solución de HBTU (1.62 g; 4.26 mmol) y DIPEA (4.26 mmol, 0.72 ml) disuelta en DMF (90 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM/MeOH, 7/1, v/v (2x 50 ml) y se lavó con una solución acuosa de Na₂CO₃ 1 M (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100 % de DCM a 40 % de DCM y 60% de DCM/NH₃ 3.5 N en MeOH, 9/1, v/v. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se hizo cristalizar en MeOH para obtener un sólido de color blanco. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa [comienzo(72 % de H₂O – 28 % de CH₃CN-MeOH) - final (36 % de H₂O – 64 %)] - [H₂O: 65 mM NH₄OAc + CH₃CN(90:10)]. Se obtuvieron dos fracciones de producto diferentes. El disolvente de cada fracción se evaporó. Ambos residuos se hicieron cristalizar en CH₃CN. Rendimiento: 0.065 g de Co. 68; y 0.058 g de Co. 69.

Se preparó Co. 72 de acuerdo con un protocolo de reacción análogo al de B13, pero se utilizó la resina de intercambio iónico Amberlyst A-26 (OH) en el procedimiento de elaboración.

25 Ejemplo B14

a) Preparación del Compuesto 76

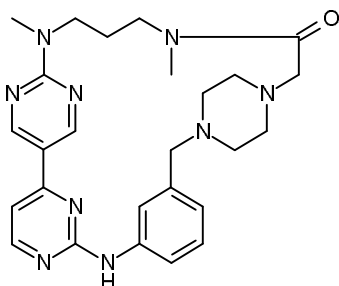


Una solución de ácido carbonoclorídico, 4-nitrofenil éster, (0.068 g, 0.326 mmol) en 1,4 dioxano (25ml) se añadió a una solución del Int. 165 (0.485 g; 1.086 mmol) y DIPEA (0.58 ml, 3.26 mmol) en 1,4 dioxano (25 ml) a 80 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (110 °C). Se añadió NaOH 1 M en H₂O (15 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100 % de DCM a 50 % de DCM y 50% (DCM/MeOH 9/1, v/v). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0.09 g del Compuesto 76 (2%).

Se preparó el compuesto 130 utilizando sucesivamente protocolos de reacción análogos a los utilizados para los Int. 164, Int. 165 y el compuesto 76, comenzando desde el Int. 85 en vez de Int. 122 (que se usó para la síntesis del Int. 164).

Ejemplo B15

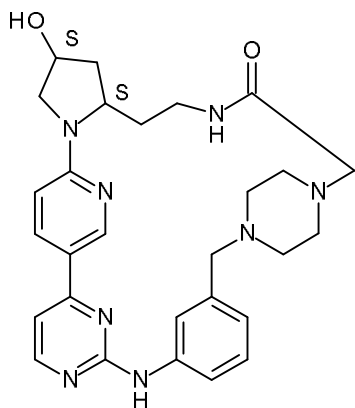
a) Preparación del Compuesto 84



Se añadió HCl (4 M en dioxano) (0,0212 ml; 0,0846 mmol) a una solución agitada del Int. 191 (10 mg; 0.00846 mmol) en 1,4-dioxano (0.31 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Se evaporó el disolvente. Se añadieron DMF (1 ml), Et₃N (23.522 µl; 0.169 mmol) y cianofosfonato de dietilo (2.811 µl; 0.0169 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó rápidamente mediante la adición de agua. El producto se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 29 mg del compuesto 84.

Ejemplo B16

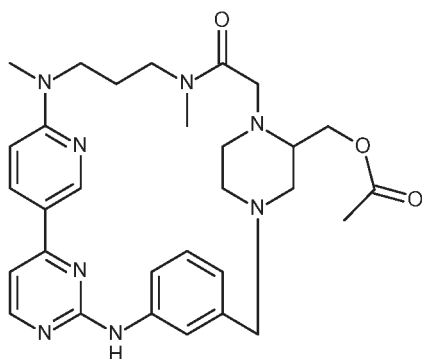
a) Preparación del Compuesto 89



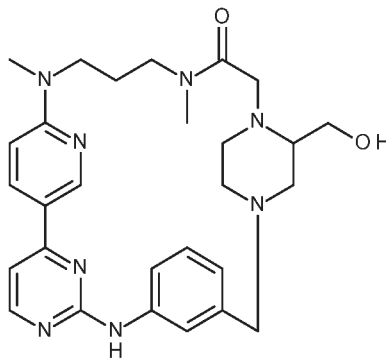
- 5 Se añadió K_2CO_3 (82 g; 0.59 mmol) a una solución del Int. 232 (110 mg; 0.2 mmol) en MeOH (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadieron agua y DCM. La mezcla se extrajo con DCM/MeOH (95/5) (3x). La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en sílice Stability de 5 μm 150x30.0 mm. Fase móvil: Gradiente de NH_4OH , DCM, MeOH 0.2/98/2 a NH_4OH , DCM, MeOH 1.3/87/13. Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se criodesecó con agua/ACN. Rendimiento: 56 mg del compuesto 89 (55 %).

Ejemplo B17

- 10 a) Preparación de los Compuestos 93a y 93



Compuesto 93a

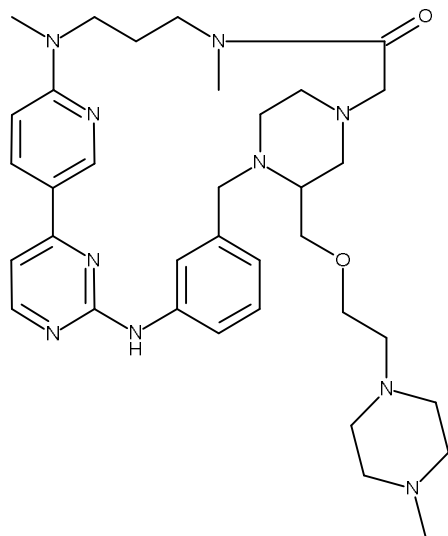


Compuesto 93

- 15 Se añadió K_2CO_3 (2 g; 14.79 mmol) a una solución del int. 278 (1.26 g) en DMF (156 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 h. Se añadieron agua y DCM. La fase orgánica se separó y se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en SiOH irregular, 15-40 μm , 90 g, MERCK. Fase móvil: NH_4OH , DCM, MeOH 0.1/96/4. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 275 mg del compuesto 93a y 40 mg del compuesto 93.

Ejemplo B18

a) Preparación del Compuesto 106



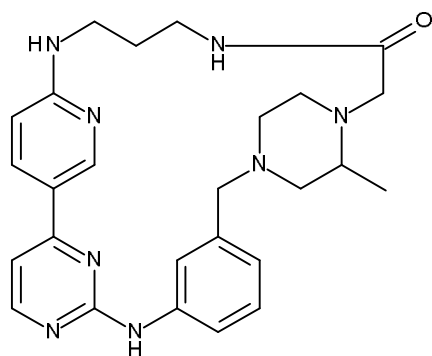
Una mezcla del Int. 291 (182 mg; 0,29 mmol) y 1-metilpiperazina (0,43 g; 4,3 mmol) en THF (2,4 ml) en un tubo precintado se calentó a 90 °C utilizando un microondas en modo único (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que varía entre 0 y 400 W durante 60 min. Se evaporó el disolvente. El crudo se purificó mediante LC preparativa en sílice Stability de 5 µm y 150 x 30.0 mm. Fase móvil: Gradiente de NH₄OH, DCM, MeOH 0.2/98/2 a NH₄OH, DCM, MeOH 1.3/87/13. Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante SFC aquiral en 2-etilpiridina 6 µm 150x21.2 mm Fase móvil: isopropilamina, CO₂, MeOH. 0.3/85/15. Se combinaron las fracciones puras, se evaporó el disolvente y el residuo se criodesecó con ACN/agua 20/80 para dar 52 mg de compuesto 106.

- 5 Se preparó el Co. 107 de acuerdo con un protocolo de reacción como el de B18, comenzando desde el Int. 291 y piperazina anhidra.

Se preparó el Co. 108 de acuerdo con un protocolo de reacción como el de B18, comenzando desde el Int. 291 y dimetilamina.

Ejemplo B19

- 15 a) Preparación del Compuesto 135



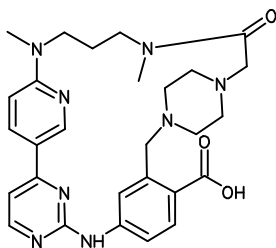
Se añadió cianofosfato de dietilo (222 µl; 1.485 mmol) lentamente a una solución del Int. 384 (300 mg) y DIPEA (853 µl; 4,951 mmol) en DMF (60 ml). Tras la adición, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó el residuo mediante LC preparativa en (sílice Stability 5 µm 150x30.0 mm). Fase móvil (gradiente de NH₄OH, DCM, MeOH 0,2/98/2 a NH₄OH, DCM, MeOH 1,3/87/13). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, obteniéndose 72 mg del compuesto 135.

20

C. Reacciones de conversión

Ejemplo C1

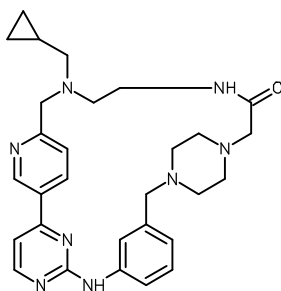
a) Preparación del Compuesto 11



El Compuesto 10 (150 mg, 0.164 mmol) se agitó en HCl (4 M en dioxano) (10.606 ml, 42.422 mmol) a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se evaporó dos veces simultáneamente con 1,4-dioxano (2x50 ml). El residuo se agitó en una solución acuosa de NaHCO₃ 0.1 M (50 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró hasta un volumen de aproximadamente ±10ml. El concentrado se purificó mediante HPLC Prep. (utilizando RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm). Fase móvil (solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, CH₃CN). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. Rendimiento: 62 mg del compuesto 11 (71 %).

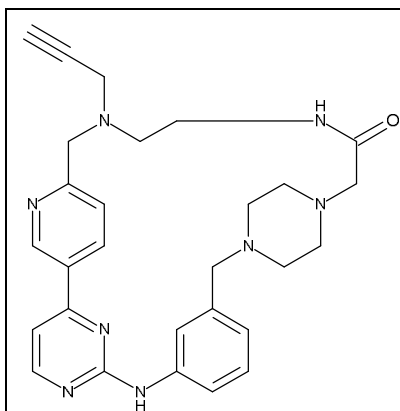
Ejemplo C2

a) Preparación del Compuesto 35

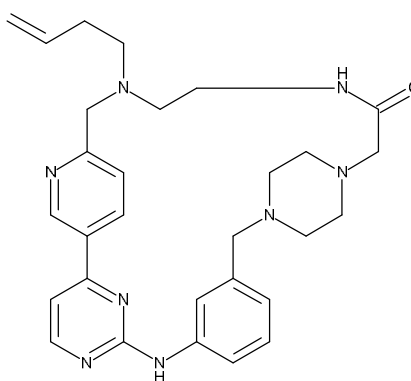


Se añadió bromuro de ciclopropilmetilo (0.0318 g, 0.236 mmol) disuelto en 3 ml de DMF gota a gota al compuesto 34 (0.108 g, 0.236 mmol) y Et₃N (0.162 ml, 0.942 mmol) en DMF (15 ml) a 50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h y a continuación se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC Prep (RP SunFire Prep C18 OBD-10 µm, 30 x 150 mm). Fase móvil (solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, CH₃CN). Las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. Rendimiento: 50 mg del compuesto 35 (41.4 %).

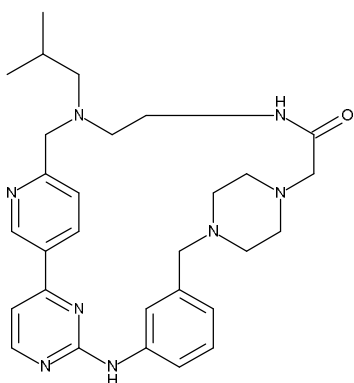
Se prepararon los compuestos de la siguiente tabla de acuerdo con un protocolo de reacción análogo al utilizado para el compuesto 35, pero donde el bromuro de ciclopropilmetilo se reemplaza por otro material de partida (como se ha indicado):



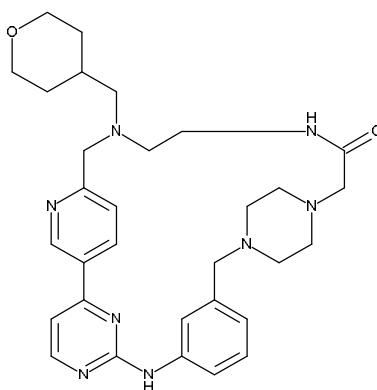
Co. 36 (utilizando bromuro de propargilo)



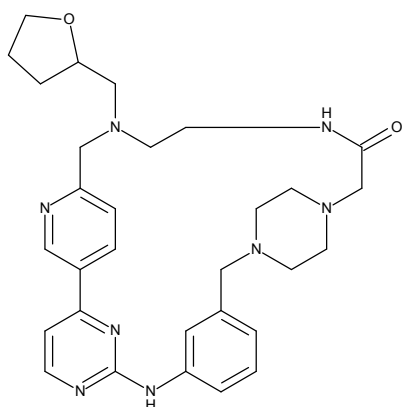
Co. 37 (utilizando bromuro de homoalilo)



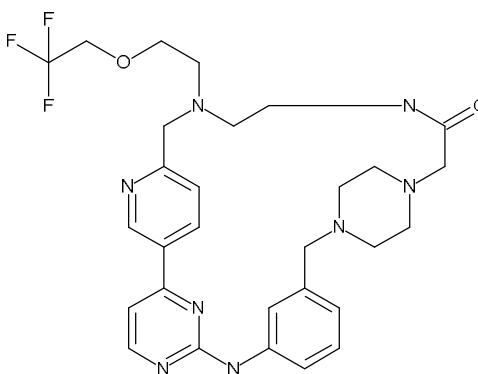
Co. 38 (utilizando bromuro de 2-metilpropilo)



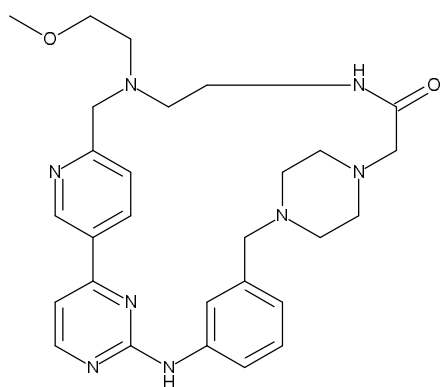
Co. 39 (utilizando bromuro de(tetrahidropiran-4-il)metilo)



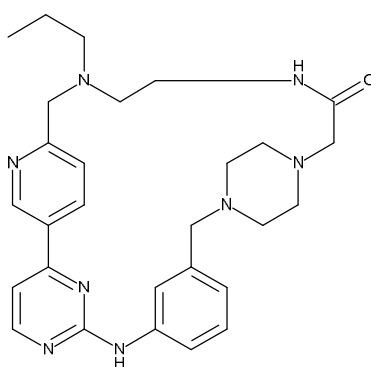
Co. 40 (utiizando bromuro de (RS)-tetrahidrofurfurilo)



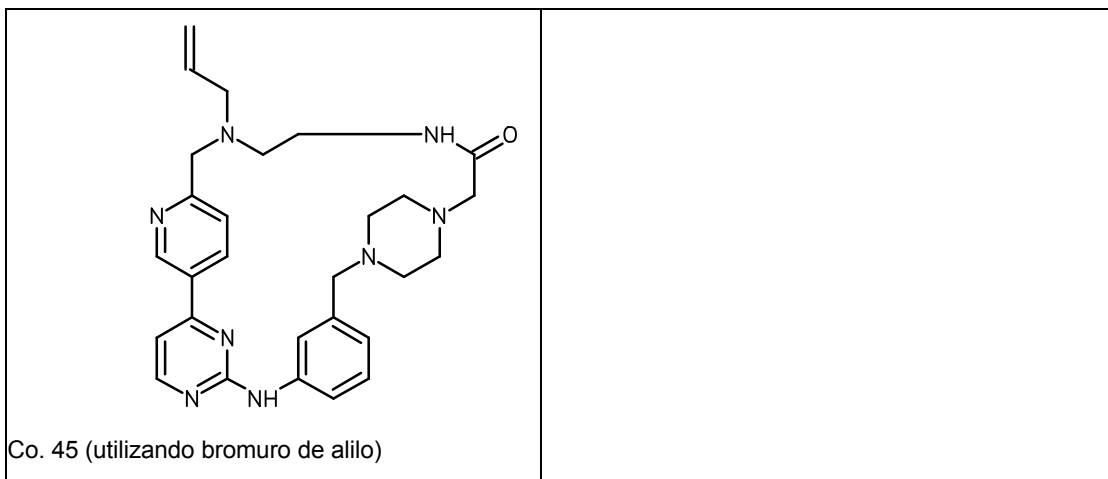
Co. 41	(utilizando 5-cloro-1,1,1-trifluoro-3-oxapentano)
--------	---



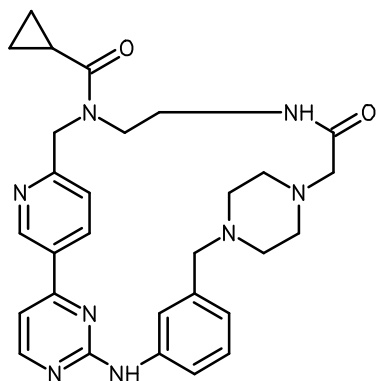
Co. 42 (utilizando cloruro de metoxietilo)



Co. 43 (utilizando bromuro de 1-propilo)

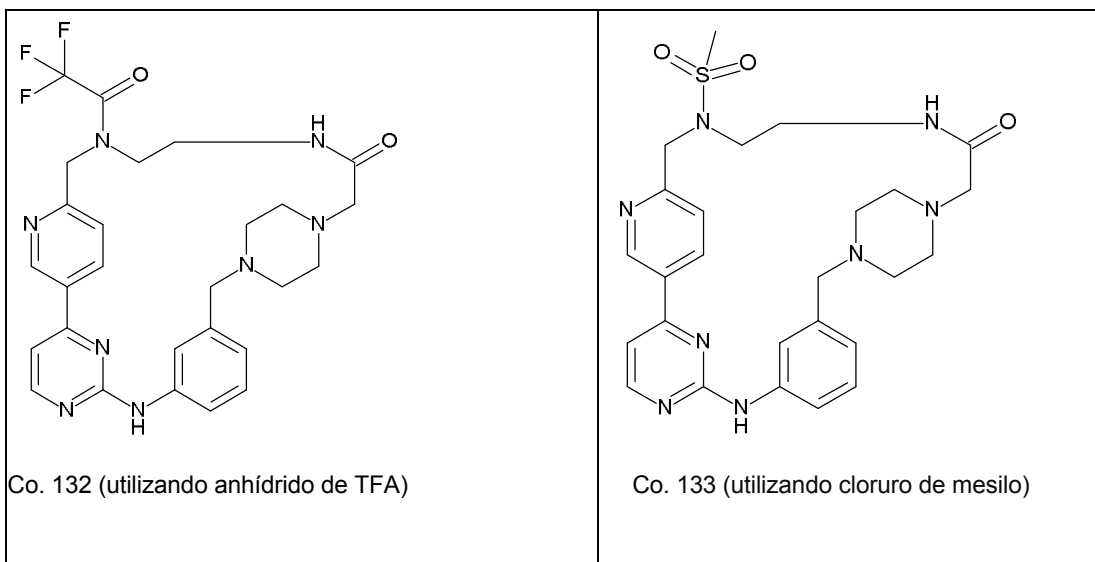


b) Preparación del Compuesto 44



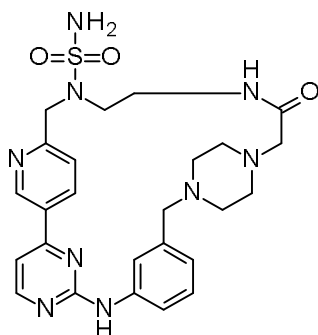
- 5 Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (13.678 μ l; 0.131 mmol) al compuesto 34 (50 mg; 0.109 mmol) y DIPEA (0.0752 μ l; 0.436 mmol) en DMF (3.5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC Prep (RP SunFire Prep C18 OBD-10 μ m, 30 x 150 mm). Fase móvil (solución de NH_4HCO_3 al 0.25% en agua, CH_3CN). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó, proporcionando el compuesto 44 (42 mg, 73.14 %).

- 10 Se prepararon los compuestos de la siguiente tabla de acuerdo con un protocolo de reacción análogo al utilizado para el compuesto 44, pero donde el cloruro de ciclopropanocarbonilo se reemplaza por otro material de partida (como se ha indicado):



--	--

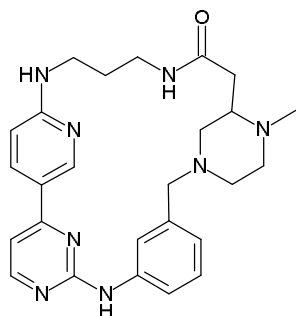
c) Preparación del Compuesto 134



- 5 Se añadió sulfamida (157 mg, 163.4 mmol) a una solución del compuesto 34 (50 mg, 0.11 mmol) en dioxano (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC Prep en (RP Vydac Denali C18 - 10 μ m, 200 g, 5 cm). Fase móvil solución de NH_4HCO_3 al 0.25% en agua, CH_3CN , para obtener el compuesto 134 (41 mg; 70%).

Ejemplo C3

a) Preparación del Compuesto 71

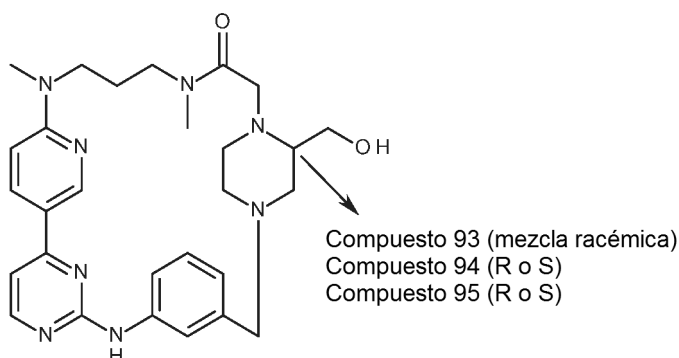


- 10 Se añadió cianoborohidruro de sodio (0.087 ml; 1.32 mmol) a una solución del compuesto 70 (0.401 g; 0.875 mmol) y formol (0.04 g; 1.32 ml) en MeOH (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante hasta la conversión completa. Posteriormente, se añadieron NaOH 1M en H_2O y DCM. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO_4 , se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (5/1) v/v/ DCM de 0 % a 100 %. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se hizo cristalizar en CH_3CN . Rendimiento: 0.120 g del Compuesto 71 (29 %).
- 15

El Compuesto 129 se preparó de acuerdo con un protocolo de reacción análogo al del Compuesto 71, comenzando desde el compuesto 128.

Ejemplo C4

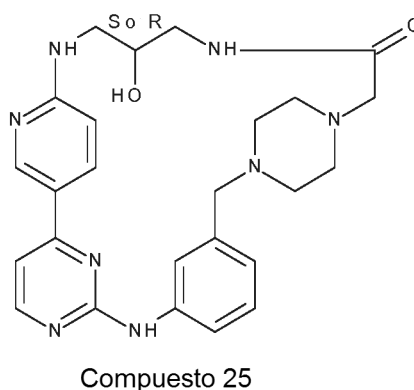
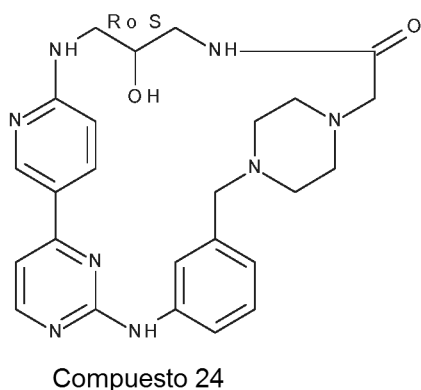
- 20 a) Preparación de los Compuestos 93, 94 y 95



Se añadió K_2CO_3 (191 g; 1.38 mmol) a una suspensión del compuesto 93a (257 mg; 0,46 mmol) en MeOH (3.6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadieron agua y DCM. La mezcla se extrajo con DCM/MeOH (95/5) (3x). La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en sílice Stability 5 μm 150x30.0 mm. Fase móvil: Gradiente de NH_4OH , DCM, MeOH 0.3/97/3 a NH_4OH , DCM, MeOH 1.3/87/13. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante SFC quiral en CHIRALPAK AD-H 5 μm 250x20 mm. Fase móvil: isopropilamina, CO_2 , MeOH 0.3/45/55. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, obteniéndose 38 mg del compuesto bruto 94 y 37 mg del compuesto bruto 95. El compuesto bruto 94 se criodesecó con agua-ACN para dar 34 mg del compuesto 94 (14). El compuesto bruto 95 se criodesecó con agua-ACN para dar 20 mg del compuesto 95 (8).

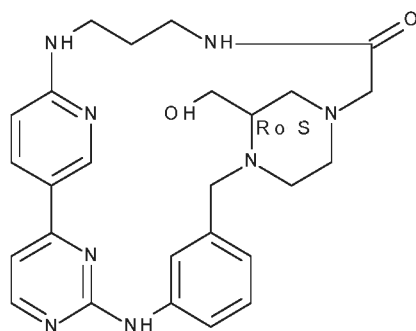
Ejemplo C5

a) Preparación de los Compuestos 24 y 25

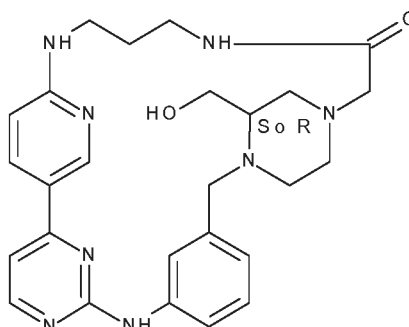


El compuesto 23 (0.3 g; 0.63 mmol) se purificó mediante SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5 μm 250x20 mm). Fase móvil: $iPrNH_2$, CO_2 , $iPrOH$ 0.3/55/45. Se combinaron las fracciones deseadas y se evaporaron hasta sequedad para dar 120 mg del compuesto 25 (40 %; R o S) y 160 mg de un segundo residuo que se capturó en DCM (20 ml) y MeOH (7 ml). Se añadió la resina Tris-(2-aminoetil)amina al segundo residuo y se agitó la mezcla durante 12 h. La resina se retiró por filtración. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 139 mg de un residuo que se purificó por LC preparativa (sílice Stability 5 μm 150 x 30.0 mm, fase móvil gradiente del 95% de DCM, 5% de MeOH a 90% de DCM, 10% MeOH). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 77 mg del compuesto 24 (25 %).

b) Preparación de los Compuestos 47 y 48



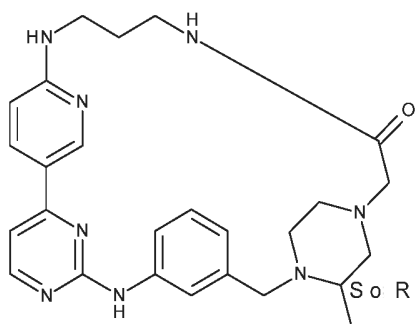
Compuesto 47



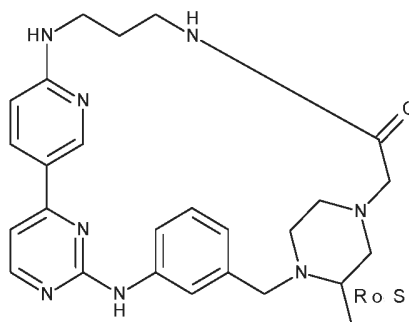
Compuesto 48

El compuesto 46 se purificó mediante SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5 μ m 250x20 mm). Fase móvil: iPrNH₂, CO₂, iPrOH 0.3/55/45. Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 41 mg del compuesto 47 (43%) y 41 mg del compuesto 48 (43%).

5 C) Preparación de los compuestos 61 y 62



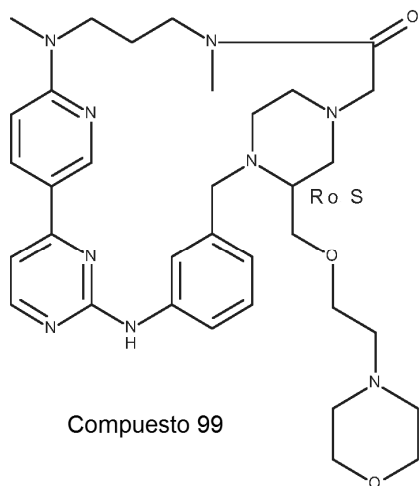
Compuesto 61



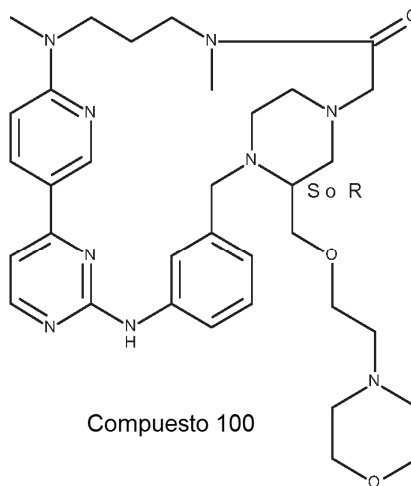
Compuesto 62

El compuesto 60 (229 g; 0.49 mmol) se purificó mediante SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5 μ m 250x20 mm). Fase móvil: iPrNH₂, CO₂, iPrOH 0.3/53/47. Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 88 mg de un aceite de color naranja que se criodeseccó con agua/ACN para dar 85 mg de compuesto 62 como polvo blanco (37 %); y 102 mg de un aceite de color naranja que se criodeseccó con agua/ACN para dar 93 mg de un polvo blanco que se capturó en una solución acuosa de K₂CO₃ (10 %) y se mezcló con EtOAc. Esta mezcla se extrajo con EtOAc (3 x) y se evaporó el disolvente. El residuo se criodeseccó con agua-ACN para dar 86 mg del compuesto 61 (37 %).

d) Preparación de los Compuestos 99 y 100



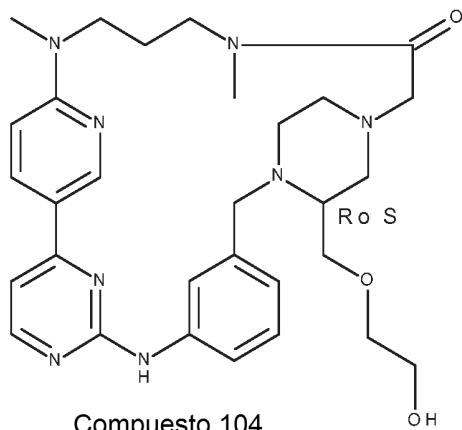
Compuesto 99



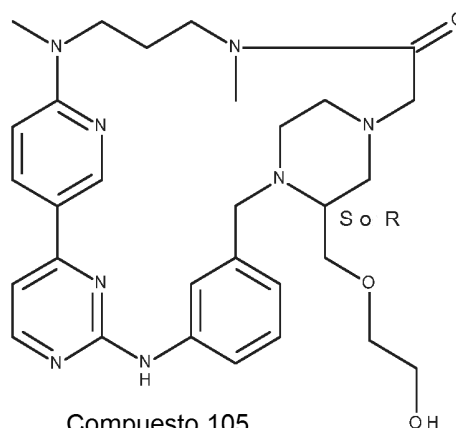
Compuesto 100

El Compuesto 98 (70 mg, 0.111 mol) se purificó mediante SFC preparativa con Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm. Fase móvil: CO₂, MeOH con 0.2 % de iPrNH₂. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 32 mg del compuesto 99 y 32 mg del compuesto 100.

e) Preparación de los Compuestos 104 y 105



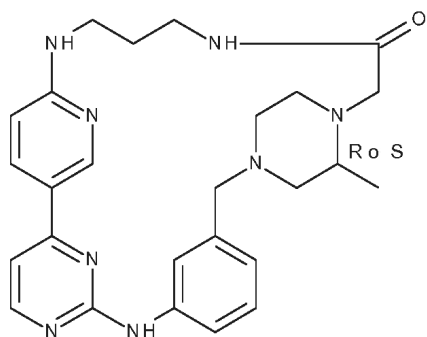
Compuesto 104



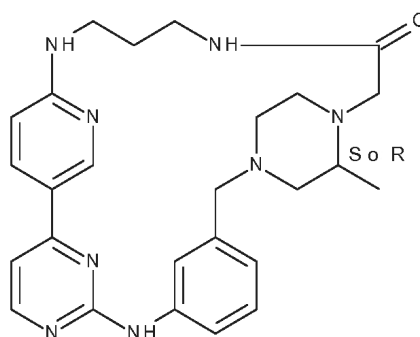
Compuesto 105

El Compuesto 103 (170 mg) se purificó mediante SFC preparativa con Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm. Fase móvil: CO₂, MeOH con 0.2 % de iPrNH₂. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 34 mg del compuesto 104 y 35 mg del compuesto 105.

f) Preparación de los Compuestos 136 y 137



Compuesto 136

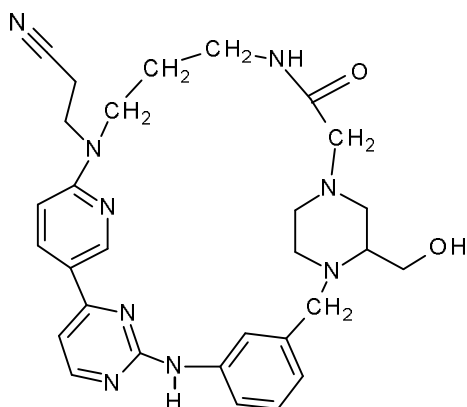


Compuesto 137

El compuesto 135 (72 mg) se purificó mediante SFC quiral con Chiralpak AD-H 5 μ m 250x20mm. Fase móvil iPrNH₂, CO₂, EtOH 0.3/50/50. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. Los dos enantiómeros se criodesecaron con agua-ACN proporcionando 18 mg del Compuesto 136 y 24 mg del Compuesto 137.

Ejemplo C6

a) Preparación del Compuesto 54



Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral)(4.912 mg; 0.123 mmol) a una solución del Co. 46 (20 mg; 0.0409 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ gaseoso. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación se añadió 3-bromopropionitrilo (4.088 µl; 0.0491 mmol) gota a gota. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h.

La reacción se inactivó rápidamente mediante la adición de agua. El producto se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC prep con (RP SunFire Prep C18 OBD-10 µm, 30x 150 mm). Fase móvil (solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, ACN). Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para obtener 7 g del compuesto 54.

Parte analítica y tablas de compuestos

Procedimiento general CLEM

La medición por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se llevó a cabo utilizando una bomba de LC, 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).

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.

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+NH₄]⁺, [M+HCOO]⁻, etc.). Para moléculas con patrones isotópicos múltiples (Br, Cl), el valor indicado es el obtenido para la masa isotópica más baja. 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 cuádruplo único, "MSD" detector selectivo de masas, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido con puente de etilsiloxano/sílice, "DAD" detector de haz de diodos, "ELSD" detector de barrido de luz evaporativo.

Tabla 1: Códigos del método de LCMS (flujo expresado en mL/min; temperatura (T) de la columna en °C; tiempo de ejecución en minutos).

Código de método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ---- T col 55	Tiempo de análisis
1	Waters: Acquity [®] UPLC [®] DAD y SQD	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1*50 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 95% de A hasta un 5% de A en 1.3 min, se mantiene durante 0.7 min.	0.8 ---- 55	2

Código de método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ---- T col	Tiempo de análisis
2	Agilent 1100 - DAD-MSD G1956A	YMC-pack ODS-AQ C18 (50 x 4.6 mm, 3 µm)	A: 0.1% HCOOH en H ₂ O B: CH ₃ CN	Desde un 95% de A hasta un 5% de A en 4.8 min, se mantiene durante 1.0 min, hasta un 95% de A en 0.2 min.	2.6 ---- 35	6.0
3	Waters: Acquity UPLC® DAD Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm)	A: un 95% de CH ₃ COONH ₄ 7 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	Waters: Alliance® - DAD - ZQ y ELSD 2000 Alltech	Waters: Xterra MS C18 (3.5 µm, 4.6*100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 25 mM en un 95% de H ₂ O + un 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN C: CH ₃ OH D: (40% de CH ₃ CN y 40% de CH ₃ OH y 20% de H ₂ O con 0.25% de CH ₃ COOH	Desde un 100% de A hasta un 1% de A, un 49% de B y un 50% de C en 6.5 min, hasta un 1% de A y un 99% de B en 0.5 min, hasta un 100% de D en 1 min, se mantiene durante 1.0 min, hasta un 100% de A en 0.5 min y se mantiene durante 1.5 min.	1.6 ---- 40	11
5	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 OH	Desde un 95% de A hasta un 5% de A en 1.3 min, se mantiene durante 0.7 min.	0.8 ---- 55	2
6	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Columna BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm; Waters Acquity)	A: Acetato de amonio 25 mM en H ₂ O/ CH ₃ CN 95/5; B: CH ₃ CN	un 95% de A y un 5% de B hasta 5 % de A y 95% de B en 1.3 minutos, y mantener durante 0.3 minutos	0.8 ---- 55	2
7	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 OH	De 90% A a 20% A en 0.7 min, a 5% A en 0.8 min, manteniendo durante 0.5 min.	0.8 ---- 55	2

Utilizando protocolos de reacción análogos a los que se describen en los ejemplos anteriores, se han preparado los compuestos de las Tablas siguientes.

‘Comp. n.º’ denota el número del compuesto.

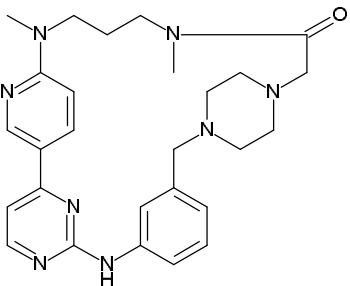
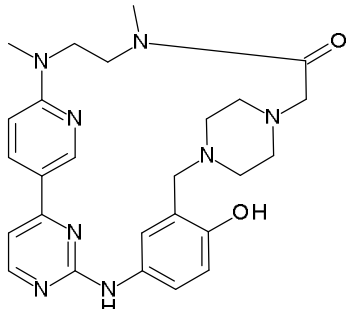
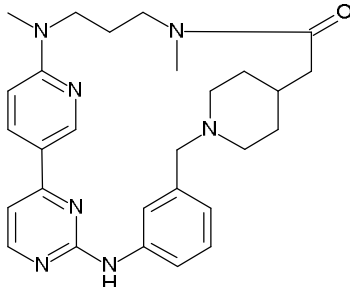
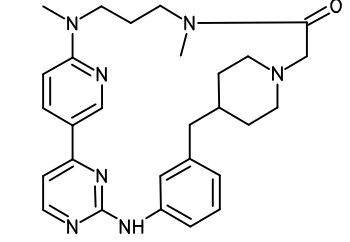
5 ‘Me.’ se refiere al número del Ejemplo de acuerdo con cuyo protocolo se sintetizó el compuesto.

En el caso donde 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*.

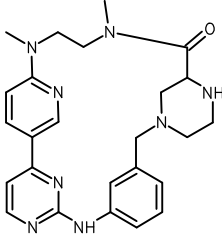
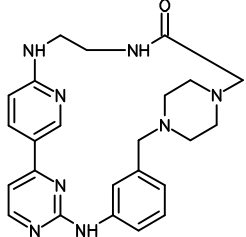
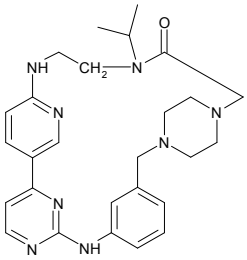
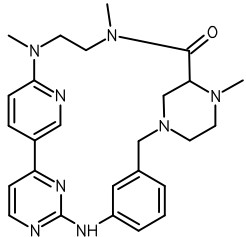
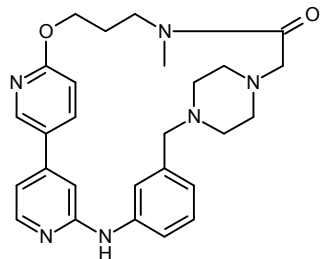
Los valores de la estequiometría salina o contenido ácido en los compuestos tal como se proporcionan en el presente documento, son los obtenidos experimentalmente y pueden variar dependiendo del método analítico usado (para los compuestos de la Tabla 2, se usó RMN ^1H y/o análisis elemental).

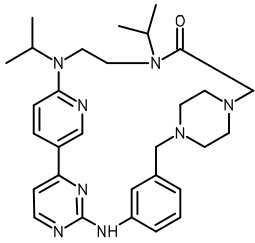
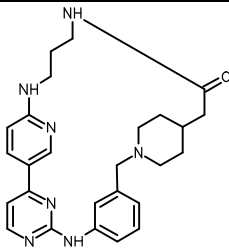
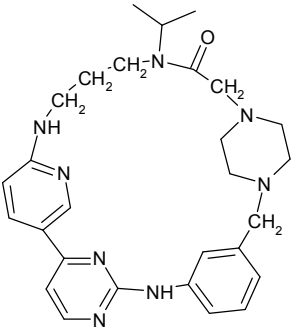
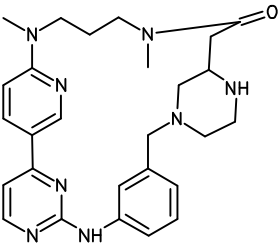
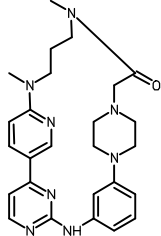
En los casos en los que no se indique ninguna forma salina, el compuesto se obtuvo como una base libre.

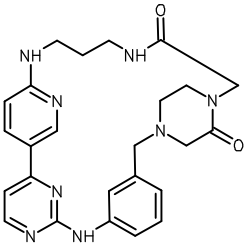
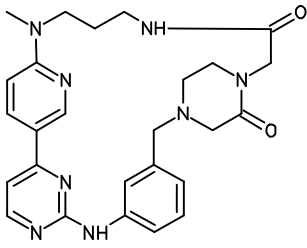
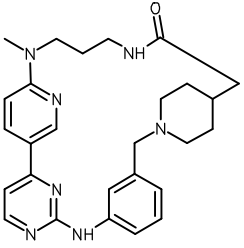
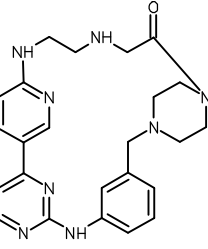
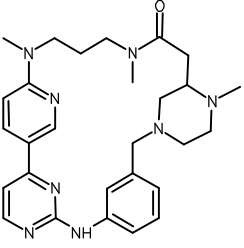
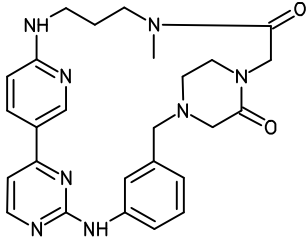
Tabla 2: Compuestos y datos fisicoquímicos (Co. n.º significa número de compuesto)

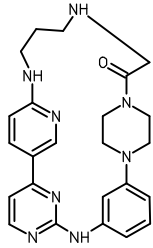
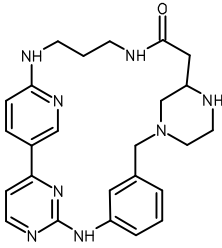
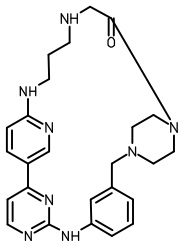
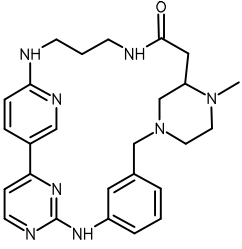
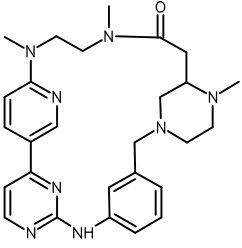
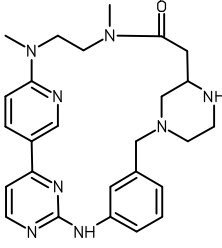
Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
1		B1 o B5	0.90	487	1
131		B12	1.47	489	2
81		B13	1.61	486	2
109		B9	1.92	486	2

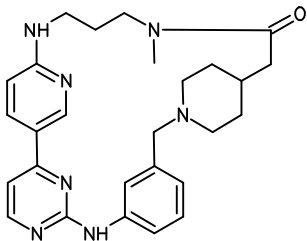
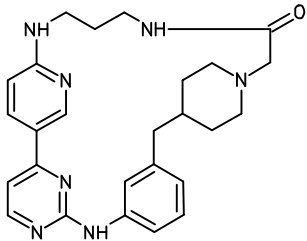
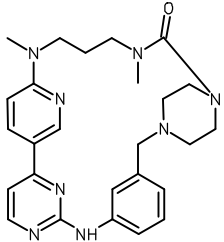
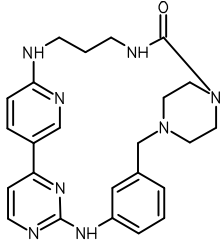
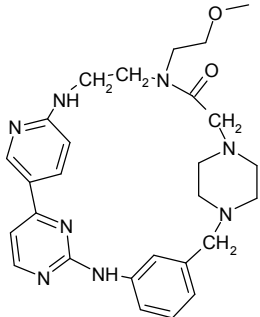
Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
74		B13	1.90	473	2
31		B2	0.75	459	6
75		C3	1.94	487	2
82		B13	1.39	501	2
114		B11	1.47	502	2
83		B13	1.26	487	2

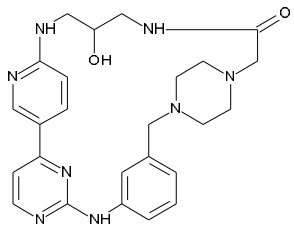
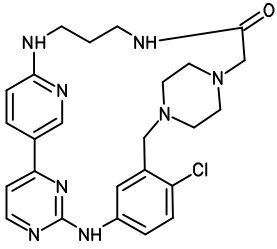
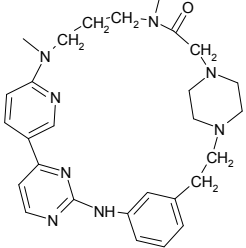
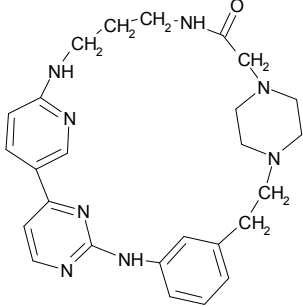
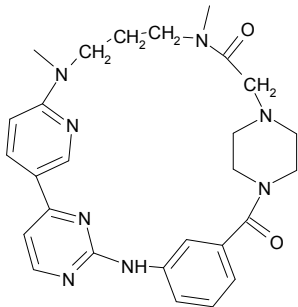
Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
68		B13	2.06	459	2
119		B2	0.67	445	6
21		B1	2.36	487	3
69		B13	2.06	473	2
30		B2	2.48	474	3

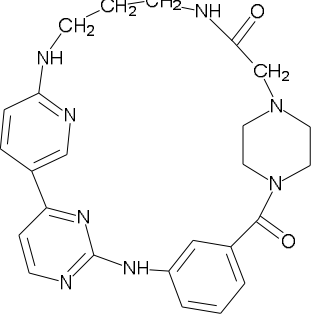
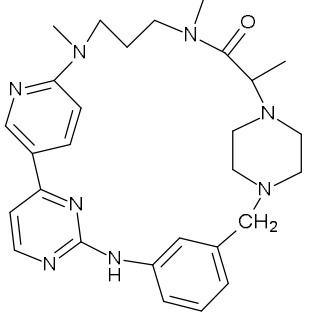
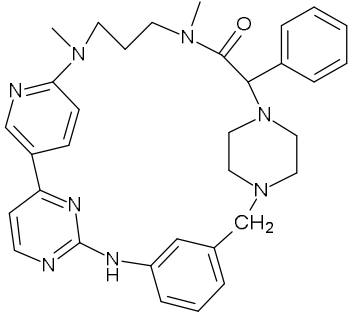
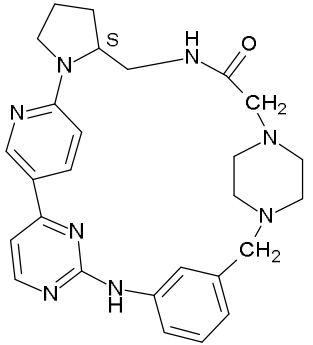
Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
121		B2	3.04	529	3
79		B13	1.01	458	2
22		B1	2.52	501	3
128		B5	1.54	487	2
110		B9	1.67	473	2

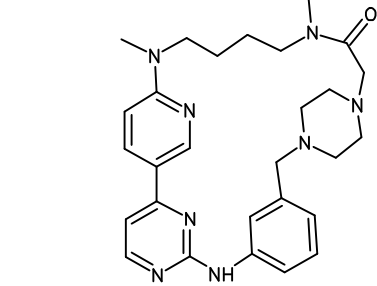
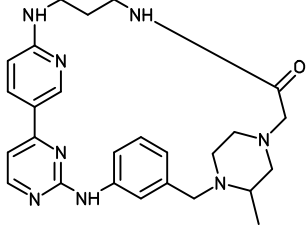
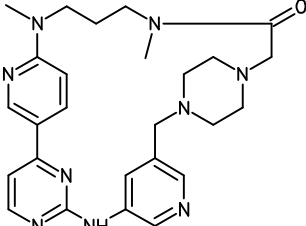
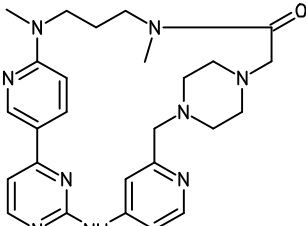
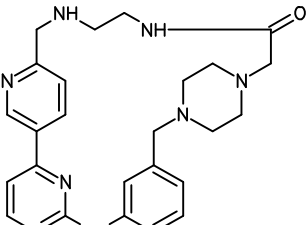
Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
77		B13	1.20	473	2
78		B13	1.30	487	2
125		B5	1.20	472	2
113		B10	1.00	445	2
129		C3	1.50	501	2
127		B5	1.20	487	2

Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
111		B9	1.40	445	2
70		B13	1.10	459	2
112		B10	1.07	459	2
71		C3	1.26	473	2
73		C3	1.62	487	2
72		B5	1.55	473	2

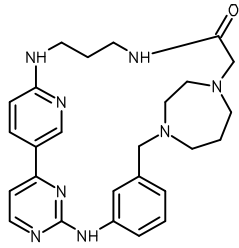
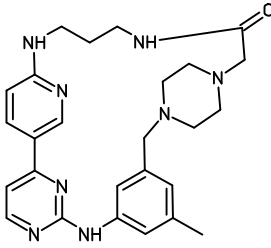
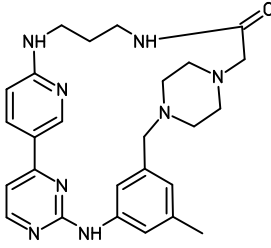
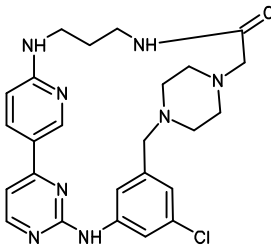
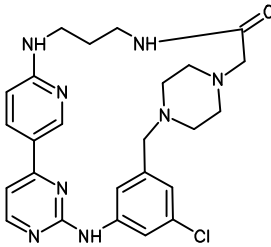
Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
124		B5	1.15	472	2
115		B11	1.25	458	2
76		B14	1.63	473	2
130		B14	1.48	445	2
123		B2	0.76	503	7

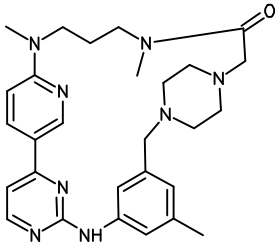
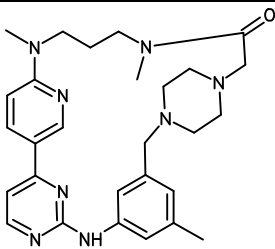
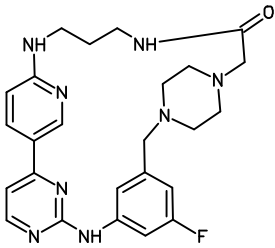
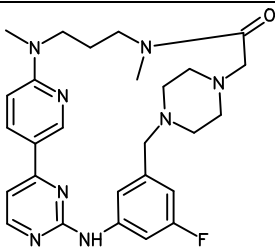
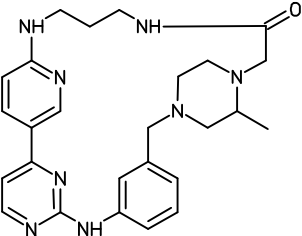
Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
23		B1	1.98	475	3
120		B2	5.81	493	4
29		B1	0.92	501	7
118		B1	0.76	473	7
28		B1	0.77	501	5

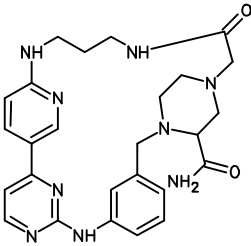
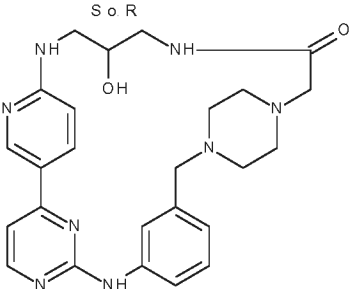
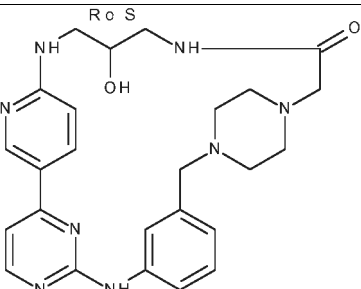
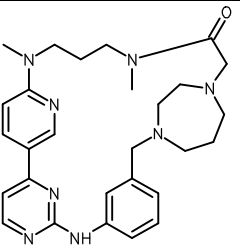
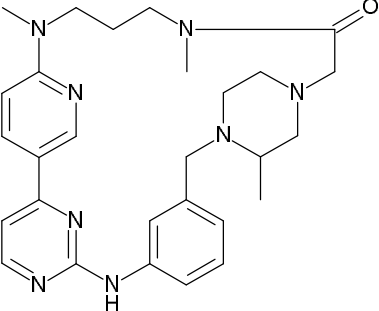
Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
117		B1	0.55	473	5
67		B5 (se usó Et ₃ N en lugar de DIPEA)	0.93	501	6
64		B5 (se usó Et ₃ N en lugar de DIPEA)	1.07	563	6
80		B5	0.87	485	7

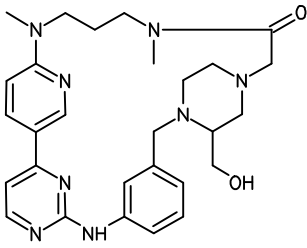
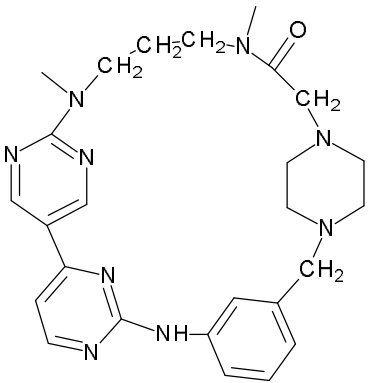
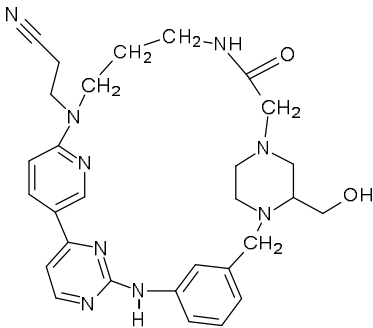
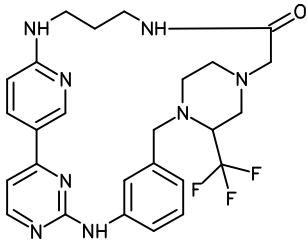
Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
20	 sal de TFA (.CF₃COOH)	B1	0.93	501	1
60		B5	2.34	473	3
33		B3	2.27	488	3
32		B3	2.24	488	3
34		B4	1.9	459	3

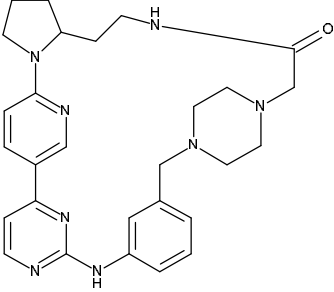
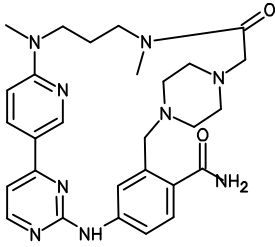
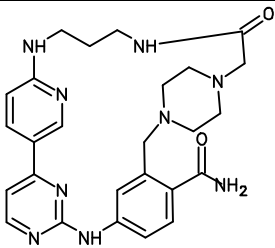
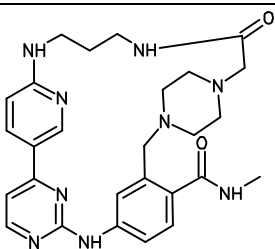
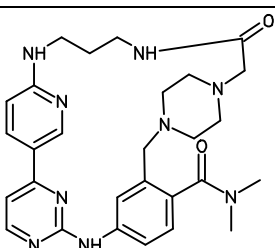
Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
126		B5	1.96	502	3
46		B5	1.98	489	3
27		B1	0.91	537	1
116		B1	0.75	509	1
85		B6	1.89	473	3

Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
56		B5	2.15	473	3
7		B1	0.89	473	1
7a	 . 4HCl . 4H ₂ O	B1	0.81	473	1
9		B1	0.86	493	1
9a	 . 2.6HCl . 3H ₂ O	B1	0.89	493	1

Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
8		B1	0.93	501	1
8a	 . 3HCl . 5 H ₂ O	B1	0.96	501	1
5		B1	0.78	477	1
6		B1	0.93	505	1
49		B5	2.32	473	3

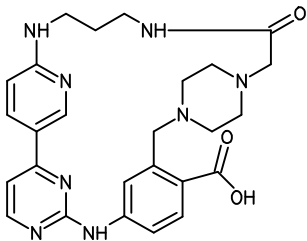
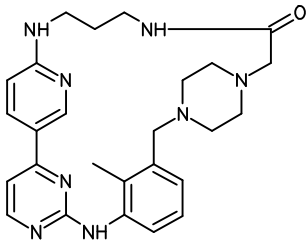
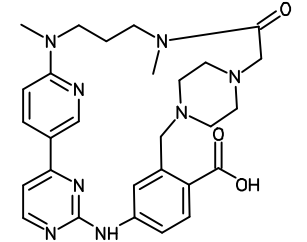
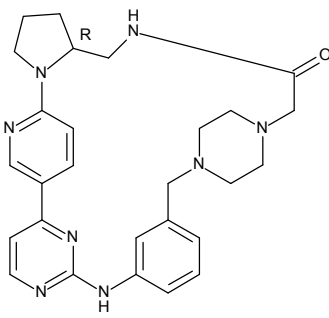
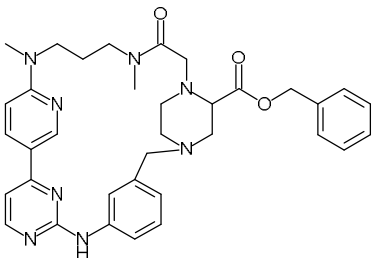
Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
59		B5	1.96	502	3
25		C5.a	1.99	475	3
24		C5.a	2.00	475	3
57		B5	2.43	501	3
58		B5	2.72	501	3

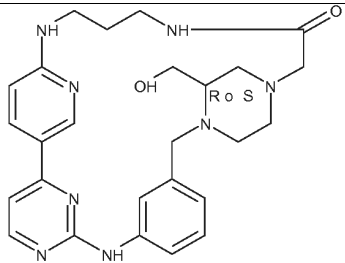
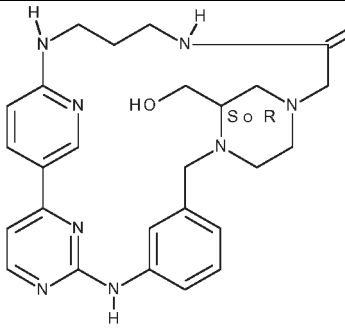
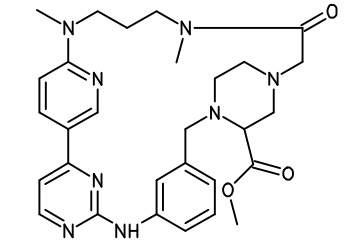
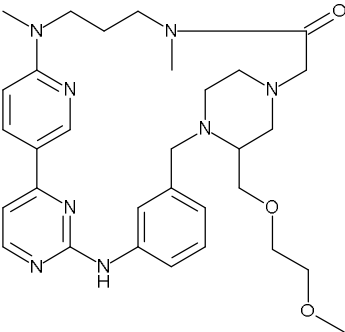
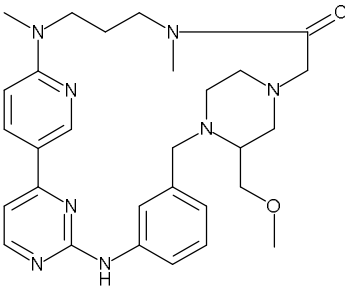
Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
51		B5	2.28	517	3
84		B15	0.90	488	1
54		C6	0.75	542	1
50		B5	2.82	527	3

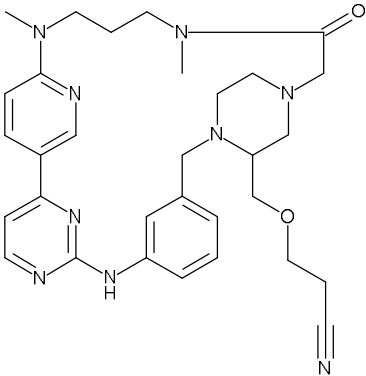
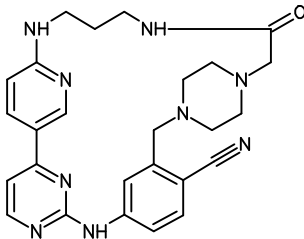
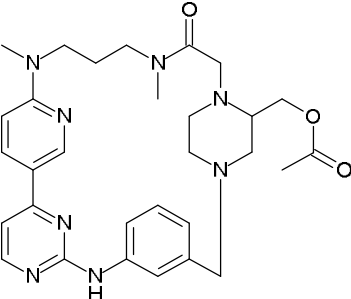
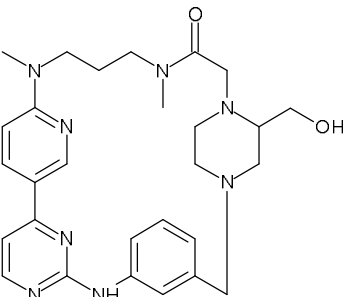
Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
87		B7	2.56	499	3
10		B1	5.18	530	4
15		B1	4.24	502	4
13		B1	0.68	516	1
18		B1	0.68	530	1

Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
17		B1	0.81	558	1
12		B1	0.83	544	1
66		B5	0.77	503	1
65		B5	0.67	489	1

Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
62		C5.c	2.33	473	3
61		C5.c	2.33	473	3
52		C5.b	2.28	517	3
53		C5.b	2.29	517	3
63		B5 (se usó Et ₃ N en lugar de DIPEA)	0.82	531	1

Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
16		B1.c	0.50	503	1
19		B1	0.75	473	1
11		C1	0.64	531	1
26		B1	2.43	485	3
92		B7	3.26	621	3

Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
47		C5.b	1.99	489	3
48		C5.b	1.99	489	3
55		B5	2.72	545	3
101		B8	2.64	575	3
97		B8	2.73	531	3

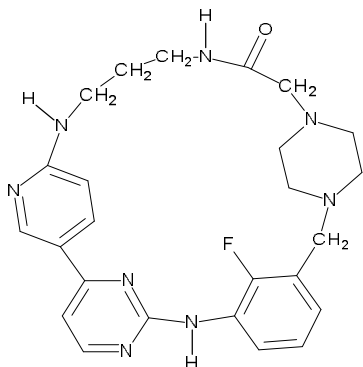
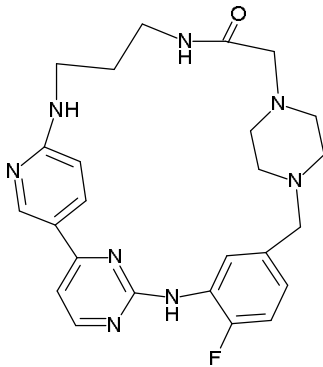
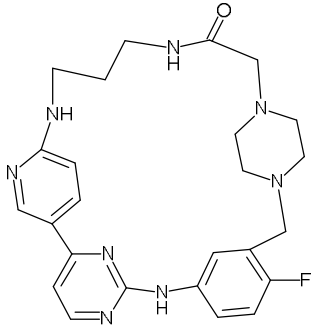
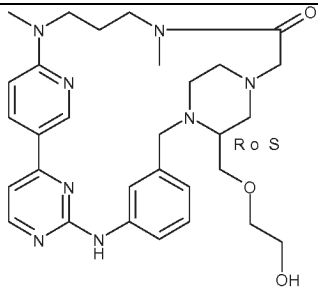
Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
102		B8	2.56	570	3
14		B1	0.81	484	1
93a		B17	n.d.	n.d.	-
93		B17 o C4	n.d.	n.d.	-

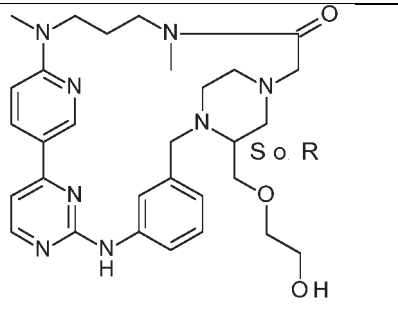
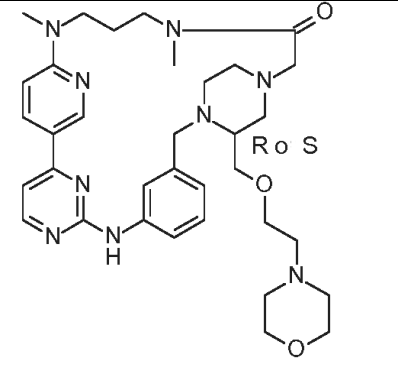
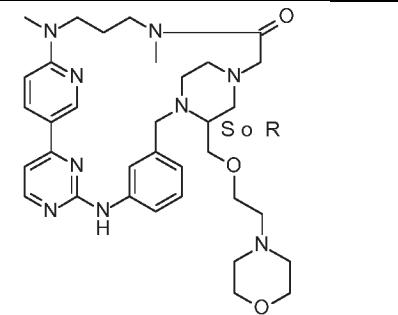
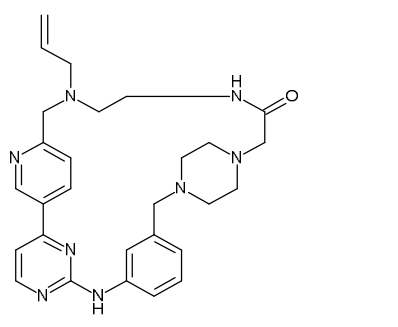
Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
94		C4	2.33	517	3
95		C4	2.33	517	3
136		C5.f	2.31	473	3
137		C5.f	2.32	473	3
88		B7	2.56	499	3

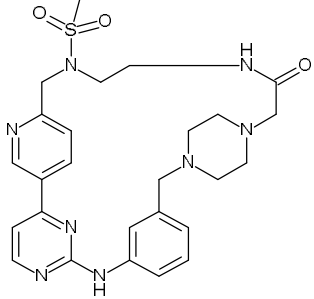
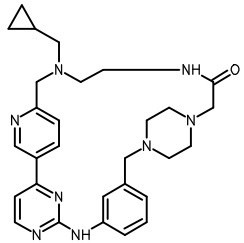
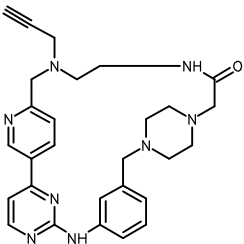
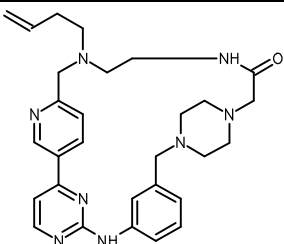
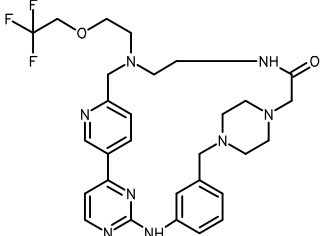
Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
86		B7	2.55	499	3
98		B8	2.48	630	3
103		B8	2.35	561	3
108		B18	2.28	588	3

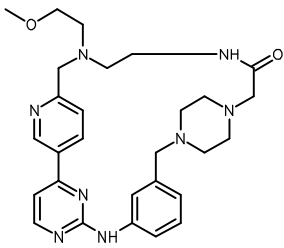
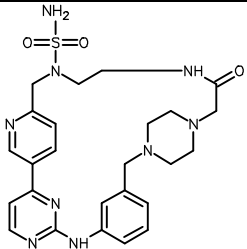
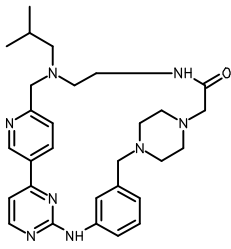
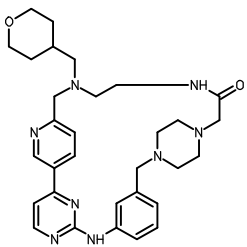
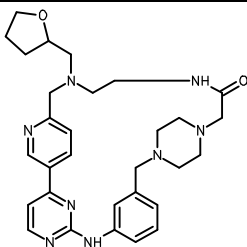
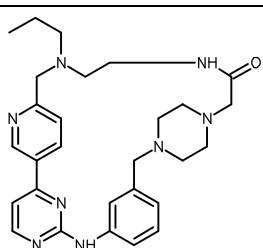
Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
132		C2.b	0.81	555	1
106		B18	2.27	643	3
107		B18	2.25	629	3
89		B16	2.13	515	3

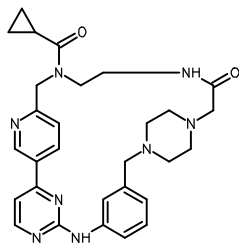
Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
91	 <chem>O[C@H]1CCN(C1Cc2cccnc2-c3ccnc4c3[nH]c5ccccc5)n6ccccnc6C(=O)CN7CCNCC7</chem>	B16	2.13	515	3
90	 <chem>O[C@@H]1CCN(C1Cc2cccnc2-c3ccnc4c3[nH]c5ccccc5)n6ccccnc6C(=O)CN7CCNCC7</chem>	B16	2.10	515	3
96	 <chem>O[C@H]1CCN(C1Cc2cccnc2-c3ccnc4c3[nH]c5ccccc5)n6ccccnc6C(=O)CN7CCNCC7</chem>	B16	2.10	515	3

Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
4		B1	0.75	477	1
3		B1	0.85	477	1
2		B1	0.83	477	1
104		C5.e	0.81	561	1

Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
105		C5.e	0.81	561	1
99		C5.d	0.88	630	1
100		C5.d	0.88	630	1
45		C2.a	0.88	499	1

Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
133		C2.b	0.67	537	1
35		C2.a	0.92	513	1
36		C2.a	0.81	497	1
37		C2.a	0.97	513	1
41		C2.a	0.65	585	5

Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/ MS Método
42		C2.a	0.83	517	1
134		C2.c	0.62	538	5
38		C2.a	1.02	515	1
39		C2.a	0.85	557	1
40		C2.a	0.86	543	1
43		C2.a	0.92	501	1

Co. n.º	Estructura del compuesto	Método	HPLC tR (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/GC/MS Método
44		C2.b	0.75	527	1

Puntos de fusión (p.f.)

Para el compuesto 80, los p.f. Se determinaron con u, DSC 1 STAR[®] System de Mettler Toledo. El punto de fusión se midió con un gradiente de temperatura de 30 °C/minuto hasta 300 °C. El punto de fusión se da como valor de pico: 291.27 °C.

Para una serie de compuestos, se obtuvieron los puntos de fusión con una placa caliente de Kofler, que consistía en una placa calentada con un gradiente de temperatura lineal, un puntero movable y una escala de temperatura en grados Celsius:

Co. 23: 161 °C	Co. 48: 169 °C	Co. 86: 174 °C	Co. 88: 188 °C
Co. 89: 177 °C	Co. 90: 189 °C	Co. 91: 188 °C	Co. 96: 193 °C

Rotación óptica (RO)

Compuesto 24: +41.14° (589 nm; 20 °C; 0.333 w/v %; DMF)

Compuesto 25: -41.56° (589 nm; 20 °C; 0.4115 w/v %; DMF)

Compuesto 47: +79.35° (589 nm; 20 °C; 0.247 w/v %; DMF)

Compuesto 48: -81.7° (589 nm; 20 °C; 0.235 w/v %; DMF)

Compuesto 52: -89.94° (589 nm; 20 °C; 0.218 w/v %; DMF)

Compuesto 53: +73.77° (589 nm; 20 °C; 0.183 w/v %; DMF)

Compuesto 61: -92.16° (589 nm; 20 °C; 0.204 w/v %; DMF)

Compuesto 62: +95.63° (589 nm; 20 °C; 0.252 w/v %; DMF)

Compuesto 89: -141.15° (589 nm; 20 °C; 0.2345 w/v %; DMF)

Compuesto 90: -120.00° (589 nm; 20 °C; 0.265 w/v %; DMF)

Compuesto 91: +141.95° (589 nm; 20 °C; 0.174 w/v %; DMF)

Compuesto 96: +117.91° (589 nm; 20 °C; 0.2205 w/v %; DMF)

SFC-EM

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, Carboro, NC, EE. UU.). Un espectrómetro de masas ZQ (Waters, Milford, MA, EE. UU.) con una interfaz de electronebulización 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 ProNTo y el software Masslynx.

5 Comp. N.º 99-100: 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 un 0.2 % de isopropilamina (iPrNH₂)). 45 % B se mantuvo durante 15 min. La temperatura de la columna se ajustó a 30°C. En estas condiciones, el Co. n.º 99 tuvo un T_r más corto en la columna que el Co. n.º 100. La medición se comparó con la mezcla de los compuestos.

10 Comp. N.º 94-95: La SFC-MS se llevó a cabo en una columna AD-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 un 0.3% de iPrNH₂). 60 % B se mantuvo durante 11 min. La temperatura de la columna se ajustó a 35°C. En estas condiciones, el Co. n.º 94 tuvo un T_r más corto en la columna que el Co. n.º 95. La medición se comparó con la mezcla de los compuestos.

15 Comp. N.º 136-137: La SFC-MS se llevó a cabo en una columna AD-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: EtOH que contenía un 0.3% de iPrNH₂). 60 % B se mantuvo durante 7 min. La temperatura de la columna se ajustó a 35°C. En estas condiciones, el Co. n.º 136 tuvo un T_r más corto en la columna que el Co. n.º 137. La medición se comparó con la mezcla de los compuestos.

20 Comp. N.º 104-105: 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 un 0.2% de iPrNH₂). 45 % B se mantuvo durante 15 min. La temperatura de la columna se ajustó a 30°C. En estas condiciones, el Co. n.º 104 tuvo un T_r más corto en la columna que el Co. n.º 105. La medición se comparó con la mezcla de los compuestos.

NMR

25 Para varios compuestos, se registraron los espectros de ¹H NMR en un Bruker Avance III con un imán Ultrashield de 300 MHz, en un espectrómetro Bruker DPX-400 que operaba a 400 MHz, en un Bruker DPX-360 que operaba a 360 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance 600 que operaba a 600 MHz, o en un Bruker Avance 500 III que operaba a 500 MHz con un bloqueo interno de deuterio. Como disolventes, se utilizaron los disolventes cloroformo-*d* (cloroformo deuterado, CDCl₃) o DMSO-*d*₆ (DMSO deuterado, dimetil-*d*₆ sulfóxido). Los desplazamientos químicos (δ) se indican como partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano (TMS) que se utilizó como patrón interno.

30 Compuesto 1

¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.76 - 1.88 (m, 2 H) 2.66 (s a, 8 H) 3.10 (s, 3 H) 3.13 - 3.18 (m, 2 H) 3.19 (s, 2 H) 3.25 (s, 3 H) 3.51 (s, 2 H) 3.59 - 3.73 (m, 2 H) 6.41 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 6.85 - 6.91 (m, 1 H) 7.02 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.11 - 7.16 (m, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.08 - 8.16 (m, 1 H) 8.32 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H) 8.91 (s a, 1 H) + rotámero minoritario

35 Compuesto 87

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (s a, 1 H) 1.74 - 2.15 (m, 5 H) 2.50 - 2.81 (m, 8 H-interfiere parcialmente el pico del disolvente) 2.88 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 2.99 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 3.06 - 3.17 (m, 1 H) 3.19 - 3.31 (m, 1 H) 3.34 - 4.15 (m, 5 H-interfiere parcialmente el pico del disolvente) 6.42 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H) 6.98 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.01 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.18 - 7.37 (m, 2 H) 7.52 - 8.32 (m, 3 H) 8.38 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H) 8.89 (s a, 1 H) 9.42 (s, 1 H)

40 Compuesto 62

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.17 (d, *J*=5.7 Hz, 3 H) 1.50 - 1.69 (m, 2 H) 2.04 - 2.25 (m, 2 H) 2.43 (t, *J*=10.1 Hz, 1 H) 2.49 - 2.57 (m, 1 H-interfiere parcialmente el pico del disolvente) 2.65 - 2.95 (m, 5 H) 2.98 - 3.14 (m, 3 H) 3.37 - 3.47 (m, 2 H-interfiere parcialmente el pico del disolvente) 4.04 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H) 6.45 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 6.93 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H) 7.00 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H) 7.16 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H) 7.19 - 7.26 (m, 2 H) 7.64 - 7.78 (m, 1 H) 7.93 - 8.07 (m, 2 H) 8.37 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H) 8.95 (s a, 1 H) 9.41 (s, 1 H)

Compuesto 53

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.53 - 2.21 (m, 4 H) 2.38 - 2.45 (m, 1 H) 2.58 - 3.30 (m, 13 H) 3.34 - 4.17 (m, 7 H-interfiere parcialmente el pico del disolvente) 4.38 - 4.68 (m, 1 H) 6.42 - 7.04 (m, 3 H) 7.11 - 7.32 (m, 2 H) 7.85 - 8.55 (m, 3 H) 8.84 - 9.21 (m, 1 H) 9.38 - 9.54 (m, 1 H)

50 Compuesto 47

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.48 - 1.81 (m, 2 H) 2.04 - 2.15 (m, 1 H) 2.26 (t, *J*=9.9 Hz, 1 H) 2.42 - 2.50 (m, 2 H-interfiere parcialmente el pico del disolvente) 2.61 - 2.79 (m, 2 H) 2.85 - 2.99 (m, 3 H) 3.01 - 3.12 (m, 2 H) 3.27 - 3.42 (m, 3 H-interfiere parcialmente el pico del disolvente) 3.49 - 3.55 (m, 1 H) 3.78 - 3.87 (m, 1 H) 4.14 (d, *J*=12.0

Hz, 1 H) 4.62 (t, $J=5.2$ Hz, 1 H) 6.45 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H) 6.95 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 6.98 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.16 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 2 H) 7.66 - 7.83 (m, 1 H) 7.88 - 8.06 (m, 2 H) 8.37 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 8.95 (s, 1 H) 9.41 (s, 1 H)

Compuesto 14

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.60 - 1.70 (m, 2 H) 2.54 - 2.61 (m, 4 H) 2.68 - 2.77 (m, 4 H) 2.92 (s, 2 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.41 - 3.50 (m, 2 H) 3.53 (s, 2 H) 6.50 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H) 6.99 (t, $J=6.1$ Hz, 1 H) 7.19 (dd, $J=8.5$, 2.0 Hz, 1 H) 7.23 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H) 7.55 (t, $J=5.9$ Hz, 1 H) 7.63 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.97 (dd, $J=8.9$, 2.4 Hz, 1 H) 8.40 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 8.43 (d, $J=5.7$ Hz, 1 H) 9.00 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 9.69 (s a, 1 H)

Compuesto 88

- 10 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.36 (s a, 1 H) 1.74 - 2.15 (m, 5 H) 2.50 - 2.81 (m, 8 H-interfiere parcialmente el pico del disolvente) 2.88 (d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 2.99 (d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 3.06 - 3.17 (m, 1 H) 3.19 - 3.31 (m, 1 H) 3.34 - 4.15 (m, 5 H-interfiere parcialmente el pico del disolvente) 6.42 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H) 6.98 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.01 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.18 - 7.37 (m, 2 H) 7.52 - 8.32 (m, 3 H) 8.38 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 8.89 (s a, 1 H) 9.42 (s, 1 H)

Compuesto 91

- 15 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20 - 1.41 (m, 1 H) 1.90 - 2.13 (m, 4 H) 2.30 - 2.81 (m, 8 H-interfiere parcialmente el pico del disolvente) 2.88 (d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 2.98 (d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 3.06 - 3.18 (m, 1 H) 3.24 - 3.33 (m, 2 H-interfiere parcialmente el pico del disolvente) 3.44 - 3.54 (m, 1 H) 3.58 - 3.64 (m, 1 H) 3.68 - 4.32 (m, 1 H) 4.36 - 4.47 (m, 1 H) 4.99 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.42 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.98 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.01 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.16 - 7.41 (m, 2 H) 7.60 - 8.28 (m, 3 H) 8.38 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 8.88 (s a, 1 H) 9.42 (s, 1 H)

Compuesto 96

- 20 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.88 - 2.18 (m, 4 H) 2.31 - 2.81 (m, 8 H-interfiere parcialmente el pico del disolvente) 2.86 (d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 2.99 (d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 3.08 - 3.18 (m, 1 H) 3.20 - 3.30 (m, 1 H) 3.35 - 3.36 (m, 1 H-interfiere parcialmente el pico del disolvente) 3.36 - 3.84 (m, 4 H) 4.39 (s a, 1 H) 5.05 (s a, 1 H) 6.42 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H) 6.97 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.01 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.21 - 7.32 (m, 2 H) 7.93 (s a, 1 H) 8.06 - 8.34 (m, 2 H) 8.38 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 8.88 (s a, 1 H) 9.42 (s, 1 H)

Compuesto 4

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.61 - 1.77 (m, 2 H) 2.81 (s a, 8 H) 3.10 (s, 2 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 3.32 - 3.40 (m, 2 H) 3.81 (s, 2 H) 6.42 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H) 7.01 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H) 7.13 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.16 - 7.23 (m, 1 H) 7.30 - 7.39 (m, 1 H) 7.46 (s a, 1 H) 7.79 (dd, $J=8.9$, 2.4 Hz, 1 H) 8.30 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H) 8.56 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H)

Compuesto 45

^1H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.53 - 2.60 (m, 8 H) 2.60 - 2.66 (m, 2 H) 2.96 (s, 2 H) 3.10 (d, $J=6.2$ Hz, 2 H) 3.23 - 3.33 (m, 2 H) 3.38 (s, 2 H) 3.75 (s, 2 H) 5.14 (dd, $J=10.2$, 1.8 Hz, 1 H) 5.22 (dd, $J=17.2$, 1.8 Hz, 1 H) 5.77 - 5.89 (m, 1 H) 6.95 - 7.02 (m, 1 H) 7.02 - 7.09 (m, 1 H) 7.26 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.61 (t, $J=4.9$ Hz, 1 H) 7.65 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 8.12 (t, $J=1.5$ Hz, 1 H) 8.53 - 8.63 (m, 2 H) 9.20 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H) 9.70 (s, 1 H)

Compuesto 35

^1H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -0.05 - 0.03 (m, 2 H) 0.29 - 0.38 (m, 2 H) 0.72 - 0.86 (m, 1 H) 2.26 (d, $J=7.0$ Hz, 2 H) 2.48 - 2.63 (m, 8 H) 2.66 - 2.75 (m, 2 H) 2.92 (s, 2 H) 3.24 - 3.28 (m, 2 H) 3.32 (s, 2 H) 3.73 (s, 2 H) 6.95 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H) 6.97 - 7.03 (m, 1 H) 7.21 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.46 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 2 H) 8.06 (t, $J=1.6$ Hz, 1 H) 8.52 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 8.56 (dd, $J=8.4$, 2.2 Hz, 1 H) 9.13 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H) 9.65 (s, 1 H)

Compound.43

^1H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.80 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.37 (sxt, $J=7.2$ Hz, 2 H) 2.38 (t, $J=7.0$ Hz, 2 H) 2.52 - 2.60 (m, 8 H) 2.60 - 2.65 (m, 2 H) 2.96 (s, 2 H) 3.27 - 3.33 (m, 2 H) 3.35 (s, 2 H) 3.70 (s, 2 H) 6.94 - 7.02 (m, 1 H) 7.03 - 7.10 (m, 1 H) 7.22 - 7.31 (m, 1 H) 7.51 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.56 - 7.67 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.53 - 8.63 (m, 2 H) 9.19 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H) 9.71 (s, 1 H)

Compuesto 2

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.58 - 1.70 (m, 2 H) 2.52 - 2.60 (m, 4 H) 2.64 - 2.72 (m, 4 H) 2.90 (s, 2 H) 3.17 - 3.24 (m, 2 H) 3.37 - 3.45 (m, 2 H) 3.46 (s, 2 H) 6.47 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H) 6.93 (t, $J=6.1$ Hz, 1 H) 7.03 (t, $J=8.9$ Hz, 1 H) 7.06 - 7.10 (m, 1 H) 7.11 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H) 7.54 (t, $J=5.9$ Hz, 1 H) 7.95 (dd, $J=8.9$, 2.4 Hz, 1 H) 8.12 (dd, $J=6.9$, 2.8 Hz, 1 H) 8.35 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H) 8.95 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 9.11 (s, 1 H)

Farmacología

Lisado bioquímico de EF2K basado en el ensayo de la quinasa

Se adquirieron células LN-229 de la ATCC (CRL-2611); son células de glioblastoma. Se utilizaron lisados celulares de LN229 en este ensayo de la cinasa para proporcionar la cinasa y 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 reconocen diferentes epítopos de la diana, incluyendo un anticuerpo contra el sitio de fosforilación de interés. Un anticuerpo dirigido contra eEF2 se conjugó sobre perlas de AlphaLISA Acceptor, mientras que el segundo anticuerpo se biotiniló y capturó con perlas donantes revestidas con estreptavidina.

El compuesto se mezcló con lisados de células LN-229 en presencia de un tampón cinasa (por ejemplo, HEPES) a un pH de 6.6, que contiene 10 mM Mg^{2+} (por ejemplo, acetato de magnesio) y adenosina trifosfato 10 mM (ATP) y se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción de la cinasa se detuvo con sal disódica del ácido etilendiaminatetraacético y el anticuerpo biotinilado dirigido contra fosfo eEF2 (3nM) se añadió durante 1 hora. A continuación, las perlas aceptoras dirigidas contra EF2 (10 µg/ml) así como las perlas donantes revestidas con estreptavidina (20 µg/ml) se añadieron durante 1 hora, y se midió la señal AlphaLISA en un instrumento Envision una vez, se dejó durante la noche, y se midió de nuevo para la lectura final.

Ensayo basado en células EF2K

En este ensayo, se utilizó 2-desoxiglucosa 2.5 mM para agotar el ATP intracelular y activar la proteína activada con 5' monofosfato de adenosina *cinasa* (AMPK) en las líneas de mama epiteliales inmortalizadas, MCF10A. Las células MCF 10A se adquirieron de la ATCC (CRL-10317). Esto dio como resultado una rápida activación de eF2K y un aumento en la fosforilación de EF2 en Thr 56, que se determinó utilizando ELISA fosfo-específico (AlphaLISA) como se ha descrito anteriormente en el ensayo de la cinasa EF2K basado en lisado.

Se sembraron las 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, CO₂ al 5 %). Se añadió el compuesto durante 1 hora y se estimularon las células con de 2-desoxiglucosa 2.5 mM durante 4 horas. A continuación se retiró el medio, y se lisaron las células en un tampón enfriado con hielo M-PER (Thermo Scientific, 78501), que contenía inhibidores de la proteasa y fosfatasa. Se determinaron los niveles de P-EF2 en estos lisados utilizando el AlphaLISA P-EF2 descrito anteriormente.

Ensayo bioquímico de la cinasa lipídica Vps34

Se utilizó un ensayo no radiométrico de la cinasa (ADP-Glo™ Assay, Promega, Madison, WI, EE.UU.) para medir la actividad cinasa de la cinasa lipídica PIK3C3. Se llevaron a cabo todos los ensayos de la cinasa en placas de microvaloración de semiárea de 96 pocillos en un volumen de reacción de 25 µl. Se pipeteó el cóctel de reacción en 3 etapas en el siguiente orden:

10 µl de solución de ATP (en tampón de ensayo, véase a continuación)

5 µl de la muestra de ensayo en 10 µl de DMSO al 5% de mezcla de enzima/sustrato

Todos los ensayos de la cinasa lipídica contenían HEPES 50 mM (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico) - NaOH, pH 7.5, EGTA 1 mM ((ácido etilenglicol tetraacético), NaCl 100 mM, 0.03 de CHAPS (3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato), DTT 2 mM (*Ditiotreitol*), ATP 20 µM (que corresponde a la ATP-Km aparente), cinasa (7.6 nM) y el sustrato (50 µM). El ensayo para PIK3C3 contenía adicionalmente $MnCl_2$ 3 mM.

Los cócteles de reacción se incubaron a 30 °C durante 60 minutos. La reacción se detuvo con 25 µl de reactivo ADP-Glo™ por pocillo. Se incubaron las placas durante 40 minutos a temperatura ambiente, seguido por la adición de 50 µl del reactivo de detección de la 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). El ensayo se llevó a cabo usando tanto una dosis individual de compuesto (concentración final de 1 µM en la reacción de ensayo) con los datos resultantes expresados como actividad residual en comparación con el control (DMSO), o utilizando una dilución en serie (semilogarítmica) de los compuestos, comenzando a 10 µM y bajando a 0.3 nM (concentraciones finales en el ensayo) con datos expresados como pCI₅₀.

En la tabla 3 se muestran los resultados de los ensayos anteriormente descritos:

(pCI₅₀ es -log CI₅₀ donde CI₅₀ representa la concentración expresada en M a la cual el compuesto de ensayo proporciona una inhibición 50%)

ES 2 667 723 T3

Co. N.º	eEF2K_C_alphalisa pIC50	eEF2K_C_PThr56 pIC50	VPS34_1microM_% of cntrl	VPS34 pIC50
1	7.12	5.53		5.81
131	6.34	5.12	17.31	6.76
81	5.62	4.74	26.39	6.05
109	5.87	<4.52	14.67	6.54
74	4.69		20.73	6.32
31	6.97	~5.4	8.47	7.06
75	<4.52	<4.52	22.86	5.86
82	6.47	<4.52	10.75	6.39
114	5.35	4.63	30.76	
83	5.75	<4.52	3.25	7.16
68	4.70		28.43	6.11
119	6.10	5.30	15.68	6.77
21	5.96	5.06	23.59	6.30
69	<4.52		22.76	5.65
30	4.83		59.71	
121	4.75		34.10	
79	<4.52	<4.52	24.30	6.22
22	5.14	<4.52	17.27	5.21
128	5.74	4.58	5.81	6.99
110	5.83	<4.52	7.68	6.46
77	5.68	<4.52	6.27	6.89
78	5.92	<4.52	7.48	6.88
125	4.80	<4.52	28.36	6.47
113	5.55	5.35	7.65	6.78
129	6.02	5.03	9.26	6.33
127	5.43	<4.52	19.23	6.45
111	5.35	<4.52	1.43	6.77
70	5.22	<4.52	7.38	7.92
112	5.41	5.13	6.25	7.22
71	5.12	<4.52	11.99	7.76

ES 2 667 723 T3

Co. N.º	eEF2K_C_alphalisa pIC50	eEF2K_C_PThr56 pIC50	VPS34_1microM_% of cntrl	VPS34 pIC50
73	5.74	<4.52	19.57	6.39
72	5.42	<4.52	11.46	6.52
124	<4.52	<4.52	53.23	
115	6.67	<4.52	6.01	6.82
76	6.63		8.71	6.46
130	<4.52	<4.52	21.02	6.62
123	5.06	<4.52	23.62	5.41
23	6.30	4.65	7.45	6.82
120	6.76	4.84	7.29	6.92
29	4.76	<4.52	5.67	6.70
118	5.10	<4.52	8.10	6.85
28	~7.26	<4.52	45.63	
117	6.46	<4.52	11.72	6.70
67	6.89	5.41	32.12	
64	6.14	4.58	64.60	
80	6.76	5.26	63.22	
20	5.74	<4.52	8.85	6.79
60	6.75	5.56	6.55	7.19
33	6.18	4.67	23.91	6.13
32	6.93	5.29	11.13	6.84
34	6.28	~5.14		6.08
126	6.76	<4.52	4.95	7.12
46	6.78	5.31	3.73	7.57
27	5.53	<4.52	50.67	
116	5.11	<4.52	14.00	6.35
85	5.57	<4.52	47.64	
56	5.39	5.35	3.19	7.90
7	4.86	<4.52	15.08	6.80
7a	4.86	<4.52	15.08	6.80
9	~5.22	<4.52	8.43	7.01
9a	~5.22	<4.52	8.43	7.01

ES 2 667 723 T3

Co. N.º	eEF2K_C_alphalisa pIC50	eEF2K_C_PThr56 pIC50	VPS34_1microM_% of cntrl	VPS34 pIC50
8	4.85	<4.52	41.08	
8a	4.85	<4.52	41.08	
5	6.12	4.60	7.30	7.16
6	6.18	4.61	17.37	6.60
49	6.41	5.63	37.40	
59	6.24	<4.52	3.56	7.41
25	5.54	<4.52	6.36	7.11
24	~6.19	4.96	10.54	6.91
57	5.59	<4.52		6.53
58	6.93	5.68	15.91	6.37
51	6.81	4.81	14.59	6.32
84	6.54	5.06	30.59	
54	6.04	<4.52	4.02	7.07
50	6.95	5.31	12.43	6.40
87	7.40	5.70	5.21	6.72
10	6.44	4.89	10.75	6.54
15	6.22	4.56	1.07	7.30
13	6.40	5.17	9.00	7.06
18	5.72	<4.52	23.39	6.04
17	5.96	<4.52	39.48	
12	6.68	4.98	7.68	6.36
66	7.11	5.38	6.72	6.85
65	6.78	5.25	10.79	6.48
62	7.11	5.69	166.89	
61	5.88	<4.52	6.78	7.35
52	6.04	<4.52	12.80	6.40
53	7.47	<4.52	13.15	6.56
63	6.62	<4.52	16.43	6.49
16	5.69	<4.52	15.94	6.44
19	~5.8	<4.52	87.11	
11	6.34	<4.52	33.33	

ES 2 667 723 T3

Co. N.º	eEF2K_C_alphalisa pIC50	eEF2K_C_PThr56 pIC50	VPS34_1microM_% of cntrl	VPS34 pIC50
26	4.83	<4.52	5.23	6.99
92	7.05	<4.52	38.27	
47	>7.52	5.34	7.88	7.08
48	5.26	<4.52	3.34	7.37
55	6.84	<4.52		6.05
101	6.77	4.69	29.36	6.11
97	6.82	4.65	24.62	6.27
102	7.09	4.83	26.45	6.07
14	7.15	5.12	3.37	6.98
94	7.17	~4.89	14.26	6.48
95	6.08	<4.52	18.78	6.46
136	6.84	~5.07	3.08	7.78
137	5.71	<4.52	8.17	7.09
88	8.11	6.02	17.99	6.19
86	5.31	<4.52	7.25	7.11
98	6.83	4.56	33.92	
103	6.71	4.73	28.28	6.17
108	6.68	4.61	25.46	6.28
132	7.16	5.40	7.12	6.72
106	6.52	4.78	36.34	
107	6.49	<4.52	32.68	
89	~5.2	<4.52	13.56	7.33
91	7.93	5.85		5.29
90	5.03	<4.52	15.81	6.68
96	8.17	5.90		6.88
4	7.08	5.06	29.31	6.32
3	5.78	<4.52	4.43	7.17
2	7.20	5.24	4.44	7.00
104	4.75	<4.52	25.12	6.52
105	7.06	4.75	28.59	6.01
99	5.62	<4.52		5.82

Co. N.º	eEF2K_C_alphaIISA pIC50	eEF2K_C_PThr56 pIC50	VPS34_1microM_% of cntrl	VPS34 pIC50
100	7.19	4.83	43.01	
45	8.10	6.66		6.78
133	5.59	<5	14.64	6.83
35	8.03	6.88		7.11
36	7.36	5.88	16.04	6.47
37	8.12	6.74		7.02
41	~6.35	5.75	30.81	
42	7.49	6.37	10.21	6.52
134	5.89	<5	4.78	7.19
38	8.05	6.73		7.11
39	5.92	5.51	30.67	
40	6.87	~6.09	17.70	6.65
43	8.21	6.72	4.32	6.97
44	7.07	5.62	10.20	6.52

Ejemplos de composiciones

5 La expresión "principio activo" (p.a.), según se usa en estos ejemplos, se refiere a un compuesto de Fórmula (I), incluido cualquiera de sus tautómeros o formas estereoisoméricas, o uno de sus solvato o una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables; en particular para cualquiera de los compuestos ejemplificados.

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
10	Lactosa	30 mg
	Talco	10 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
	Almidón de papa	hasta 200 mg

2. Suspensión

15 Se prepara una suspensión acuosa para su administración oral de modo que cada mililitro contenga 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

20 Se prepara una composición parenteral agitando un 1.5% (peso/volumen) del principio activo en una solución de NaCl al 0.9% o en un 10% en volumen de propilenglicol en agua.

4. Pomada

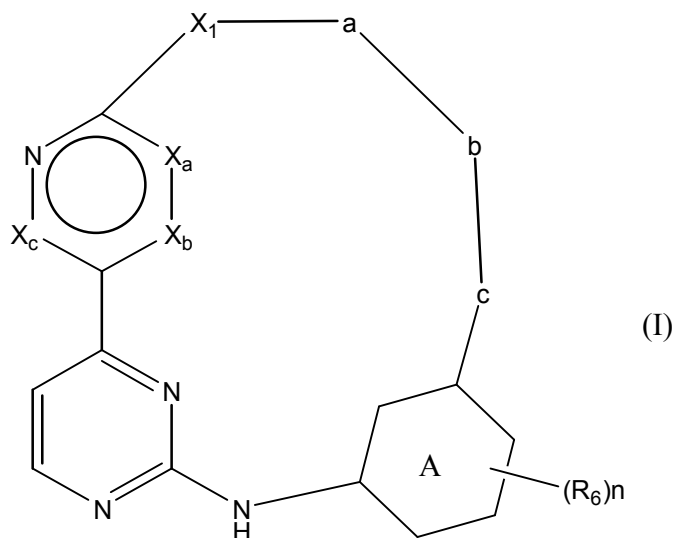
Principio activo de 5 a 1000 mg

Alcohol estearílico	3 g	
Lanolina	5 g	
Petrolato blanco	15 g	
Agua		hasta 100 g

- 5 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 ejemplificados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



un tautómero o una forma estereoisomérica, en donde

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

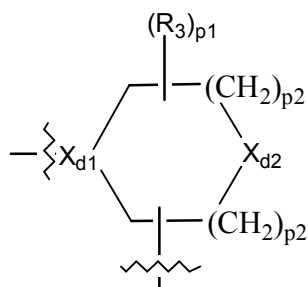
$-X_1-$ representa $-(CHR_{12})_5-NR_1-X_e$ -alcanodiil $C_{1-4}-(SO_2)_{p3}$ - o

$-(CH_2)_5-O-X_e$ -alcanodiil $C_{1-4}-(SO_2)_{p3}$ -; donde cada uno de dichos restos alcanodiilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos 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



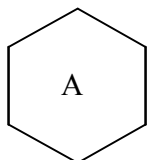
, donde dicho anillo b puede contener enlaces extra para formar un sistema de anillo con puente seleccionado entre 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonilo;

- 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, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cianoalquilo C₁₋₄,

-C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₄, hidroalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄,

alquilo 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)-alquilo C₁₋₄-R₁₁;

5 cada R₂ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con

cicloalquilo C₃₋₆, hidroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, carboxilo, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄ donde alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄) donde alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, o -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂ donde cada alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

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

15 o R₁ y R₁₂ se toman juntos para formar alcanodiilo C₁₋₄ o alquendiilo C₂₋₄, cada uno de dichos alcanodiilo C₁₋₄ y alquendiilo C₂₋₄ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre hidroxilo, oxo, halo, ciano, N₃, hidroalquilo C₁₋₄,

-NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NH-SO₂-NR₇R₈, -C(=O)-NR₇R₈, o -NH-C(=O)-NR₇R₈;

cada R₃ representa independientemente hidrógeno; oxo; hidroxilo; carboxilo; -NR_{3a}R_{3b};

20 -C(=O)-NR_{3a}R_{3b}; hidroalquilo C₁₋₄; haloalquilo C₁₋₄; -C(=O)-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄ donde dicho alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido opcionalmente con fenilo; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido 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}, Q, -C(=O)-Q, o -SO₂-Q; hidroalquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄;

25 hidroalquilo C₁₋₄ hidroalquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido 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 R₃ unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar

alcanodiilo C₂₋₅ o -(CH₂)_p-O-(CH₂)_p-;

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

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

cada R_{3c} y R_{3d} representan 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 monocíclico heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o SO₂, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, o haloalquilo C₁₋₄;

40 cada R_{3e} y R_{3f} representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alquilo 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

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

alcanodiilo C₂₋₅ o -(CH₂)_p-O-(CH₂)_p-;

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

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 opcionalmente sustituido 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

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

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

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 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de C_{1-4} alquilo, halo, hidroxilo, o halo C_{1-4} alquilo;

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} ,

15 $-NR_{6a}R_{6b}$, o $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

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

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

cicloalquilo C_{3-6} ; o

20 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 opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado 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} ;

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

30 cada R_{11} representa independientemente cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, o un anillo monocíclico heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo, o haloalquilo C_{1-4} ;

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

35 Q representa un anillo monocíclico heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o SO_2 , estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo o haloalquilo C_{1-4} ;

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

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

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

p_1 representa un número entero con un valor de 1 o 2;

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

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

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

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

o un N-óxido, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

45 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

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

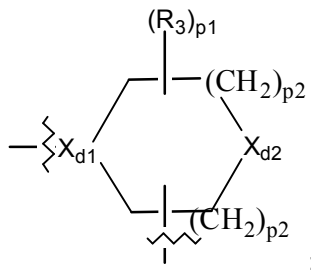
$-X_1-$ representa $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e$ -alcanodiil $C_{1-4}-(SO_2)_{p3}-$ o

$-(CH_2)_s-O-X_e$ -alcanodiil $C_{1-4}-(SO_2)_{p3}-$; donde cada uno de dichos restos alcanodiilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con hidroxilo o hidroxiálquilo C_{1-4} ;

5 $-X_e-$ representa $-C(R_2)_2-$ o $-C(=O)-$;

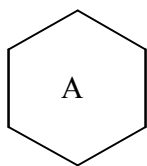
a representa $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ o $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$;

b representa



X_{d1} representa CH o N; X_{d2} representa NH;

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



el anillo representa fenilo o piridilo;

R_1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenoilo C_{2-4} , alquinoilo C_{2-4} , cianoalquilo C_{1-4} ,

$-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-4} , hidroxiálquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} ,

15 alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo 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 $-C(=O)$ -alquilo $C_{1-4}-R_{11}$;

R_2 es hidrógeno;

o R_1 y un R_2 se toman juntos para formar alcanodiilo C_{1-4} o alqueno-diilo C_{2-4} , cada uno de dichos alcanodiilo C_{1-4} y alqueno-diilo C_{2-4} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes;

cada R_3 representa independientemente hidrógeno; oxo; hidroxilo; carboxilo; $-NR_{3a}R_{3b}$;

20 $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hidroxiálquilo C_{1-4} ; haloalquilo C_{1-4} ; $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ;

$-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-4} donde dicho alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con fenilo; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con ciano, carboxilo, alquilo 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 $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$; hidroxiálquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} ;

25 hidroxiálquilo C_{1-4} hidroxiálquilo C_{1-4} ; o

alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con ciano, carboxilo, alquilo 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 $-SO_2-R_{10}$;

cada R_{3a} y R_{3b} representan independientemente hidrógeno;

30 cada R_{3e} y R_{3f} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , o $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ;

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

cada R_{5a} representa independientemente hidrógeno;

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

alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo o alquilo 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} representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada R_7 y R_8 representan independientemente hidrógeno; 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 opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo, o haloalquilo C_{1-4} ;

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

- 15 cada R_{10} representa independientemente un anillo monocíclico heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados entre N u O, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre 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 monocíclico heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N u O estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo, o haloalquilo C_{1-4} ;

cada R_{12} representa independientemente hidrógeno;

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

- 25 m representa un número entero con un valor de 1 o 2;

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

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

r representa un número entero con un valor de 1;

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

- 30 cada s representa independientemente un número entero con un valor de 0, 1 o 2.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

X_a es CH o N;

X_b y X_c representan CH;

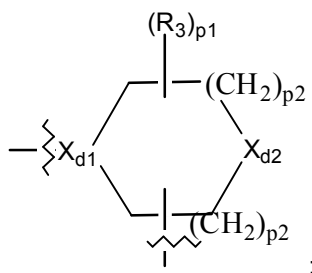
$-X_1-$ representa $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e$ -alcanodiil $C_{1-4}-(SO_2)_{p3}-$ o

- 35 $-(CH_2)_s-O-X_e$ -alcanodiil $C_{1-4}-(SO_2)_{p3}-$; donde cada uno de dichos restos alcanodiil C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con hidroxilo;

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

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

b representa

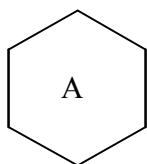


X_{d1} representa CH o N;

X_{d2} representa CH_2 o NH;

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

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



el anillo representa fenilo o piridilo;

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

cada R_2 representa independientemente hidrógeno;

- 10 o R_1 y un R_2 se toman juntos para formar alcanodiilo C_{1-4} estando sustituido opcionalmente con 1 sustituyente hidroxilo;

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

- 15

R_{3a} y R_{3b} representan hidrógeno;

R_{3e} y R_{3f} representan alquilo C_{1-4} ;

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

R_{5a} representa hidrógeno;

- 20 cada R_{5b} representa independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} ; hidroxialquilo C_{1-4} ; o fenilo;

cada R_6 representa independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , o $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

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

R_7 y R_8 representan hidrógeno;

R_9 representa alquilo C_{1-4} ;

- 25 cada R_{10} representa independientemente un anillo monocíclico heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados entre N u O, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 sustituyente alquilo C_{1-4} ;

cada R_{11} representa independientemente cicloalquilo C_{3-6} , o un anillo monocíclico heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene hasta 3 átomos de oxígeno;

- 30 cada R_{12} representa independientemente hidrógeno;

n representa un número entero con un valor de 1;

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

p1 representa un número entero con un valor de 1;

cada p2 representa independientemente un número entero con un valor de 1 o 2;

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

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

5 cada s representa independientemente un número entero con un valor de 0 o 1.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

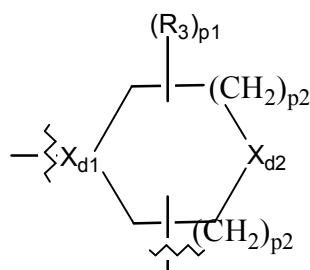
X_a, X_b y X_c representan CH;

-X₁- representa -(CHR₁₂)_s-NR₁-X_e-alcanodiilo C₁₋₄-;

-X_e- representa -C(R₂)₂-;

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

b representa



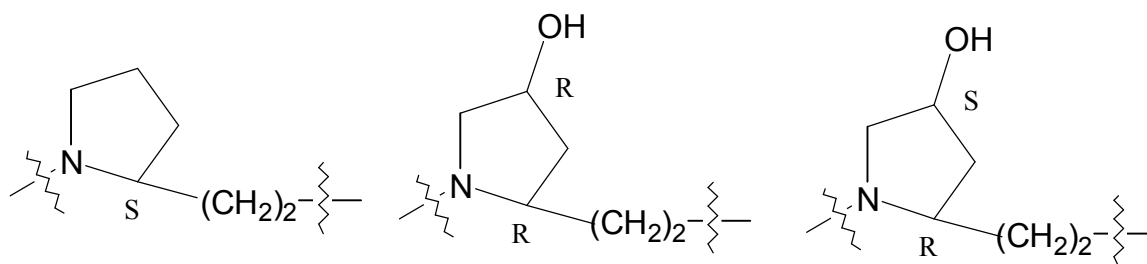
, con la condición de que el enlazador con el 'sustituyente a' esté presente en X_{d2} o esté presente en un átomo de carbono en la posición alfa de X_{d2};

c representa CH₂ o un enlace.

15 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

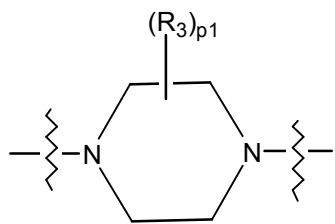
X_a, X_b y X_c son CH;

-X₁- representa -CH₂-NR₁-CH₂-alcanodiilo C₁₋₄-, -NR₁-CH₂-alcanodiilo C₂₋₄-, o -X₁- representa uno de los siguientes grupos donde -(CH₂)₂- se une a una 'variable a':



20 R₁ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alquilo C₁₋₄alquilo₁₋₄;

a representa -NR₄-C(=O)-CH₂-;



b representa ;

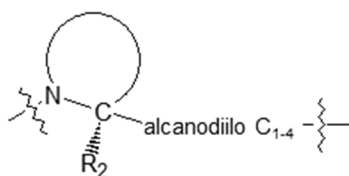
p1 es 1;

R₃ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con ciano; o hidroxialquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄;

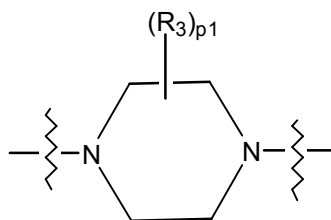
c es CH₂; y

R₆ representa H.

- 5 **6.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde si R₁ se toma junto con un R₂, el enlace hacia el segundo sustituyente R₂ se orienta como se muestra a continuación:



7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde b representa



- 10 **8.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

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, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄,

alquilo 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)-alquilo C₁₋₄-R₁₁;

- 15 R₂ es hidrógeno;

o R₁ y un R₂ se toman juntos para formar alcanodiilo C₃₋₄ o alquendiilo C₃₋₄, cada uno de dichos alcanodiilo C₃₋₄ y alquendiilo C₃₋₄ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes hidroxilo.

- 9.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

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

- 20 **10.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde c es CH₂.

- 11.** El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde X_a, 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 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

- 13.** Un compuesto tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso como un medicamento.

- 14.** Un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada entre cáncer, depresión, y trastornos de la memoria y el aprendizaje.

- 15.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14 en el que la enfermedad o afección se selecciona entre glioblastoma, meduloblastoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario y cáncer colorrectal.